

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

LES AGENTS BACTÉRIOLYTIQUES FILTRABLES ET TRANSMISSIBLES (BACTÉRIOPHAGE)

PAR FREDERICK WILLIAM TWORT, F. R. S.

C'est en 1915 qu'a paru mon premier mémoire sur les agents bactériolytiques filtrables et transmissibles et c'est quelques années après que d'Hérelle commença la publication de ses travaux sur un agent transmissible auquel il donna le nom de Bactériophage. D'Hérelle soutient que les agents lytiques que j'ai décrits ne sont pas le vrai Bactériophage.

Jusqu'à présent je n'ai pris qu'une faible part à la controverse qui a suivi cette assertion. D'après les descriptions qu'on a données du bactériophage, et d'après mes propres expériences, je savais qu'il s'agissait d'un seul et même phénomène et je croyais que d'autres chercheurs reconnaîtraient ce fait dès que mes descriptions originales auraient été plus largement lues et appréciées. J'avais en outre le sentiment qu'en tout cas ce point était de ceux qu'il fallait laisser au jugement de travailleurs indépendants le soin de régler. Je constatai toutefois que certaines parties de mon mémoire [1a] étaient fréquemment méconnues et qu'on donnait une interprétation étroite, injus-

tifiée, à certaines phrases choisies dans mon texte à titre de citations. C'est pourquoi, mis au défi par d'Hérelle [2] de prouver mon point de vue, j'ai répondu en reprenant de façon plus explicite, dans une récente communication [1b], certaines des descriptions de mon premier mémoire.

Actuellement, grâce surtout aux recherches d'André Gratia [3], la véritable situation paraît être plus généralement reconnue. Chacune des soi-disant différences invoquées par d'Hérelle [4] a été étudiée par Gratia qui, dans ses travaux, a apporté d'innombrables expériences constituant des preuves amplement convaincantes de l'identité de nature du Bactériophage et des agents transmissibles que j'ai décrits. Malgré tant d'évidences, d'Hérelle, dans un récent article [5], maintient son assertion et soutient que mes vues sur l'identité des agents que lui et moi avons décrits sont uniquement basées sur le travail de Gratia. Il importe que chaque expérimentateur soit mis à même de se rendre compte que ceci n'est pas exactement le cas. Certes, je reconnais, comme il est juste, que Gratia a publié en détail maintes belles expériences qui apportent sur ce point une surabondance de preuves; mais de tout temps j'ai considéré que les descriptions données sous le nom de *bactériophage* s'appliquaient également bien aux *agents bactériolytiques transmissibles* que j'ai décrits. Et cela est également vrai pour les échantillons de ces agents avec lesquels j'ai expérimenté depuis, y compris ceux qui me furent donnés comme authentiques « Bactériophages ».

Dans le même article, d'Hérelle [5] écrit : « M. Gratia prétend pouvoir reproduire, en partant d'un bactériophage, le phénomène de Twort avec toutes ses caractéristiques. Il est d'ailleurs, à ma connaissance, le seul qui le prétende, car Twort lui-même se base uniquement sur l'expérience de M. Gratia pour affirmer l'identité de son phénomène et de la bactériophagie. Le principe, dit-il en résumé, qui m'a permis d'obtenir le phénomène que j'ai décrit en 1915 a été perdu. On ne pourra donc jamais vérifier sa nature; mais comme M. Gratia obtient le même phénomène en mettant en œuvre un bactériophage, il y a une quasi-certitude que ce principe était réellement un bactériophage. »

Je sou mets à l'appréciation du lecteur que cette affirmation

de d'Hérelle n'est pas l'expression correcte de mes écrits et de mes vues. Les termes de mon dernier mémoire [16] sont exactement ceux-ci : « In any case, in my paper I did not describe any immunity reactions, nor did I go into the question of adaptation to resistance against antiseptics. My original strains of the lytic agent died out during the war, and obviously it can never be known with *absolute certainty* to what extent my particular strains would have conformed to such details; but this would appear to be equally true for many strains since described under the name of « The Bacteriophage ».

Je crois que la traduction française correcte est la suivante : « En tout cas, dans mon mémoire, je n'ai décrit aucune réaction d'immunité et je ne suis pas entré non plus dans la question de l'adaptation aux antiseptiques. Mes souches originales de l'agent lytique ont péri pendant la guerre, et, évidemment, on ne pourra jamais savoir *avec une absolue certitude* jusqu'à quel point mes souches particulières se seraient conformées à de semblables détails; mais cela semblerait devoir être également vrai pour de nombreuses souches décrites depuis sous le nom de « bactériophage. »

Comme je l'ai dit, mes souches originales de l'agent filtrable ont péri pendant la guerre; cela parce que j'étais absent d'Angleterre par le fait de mon service aux armées et que, comme bien d'autres à ce moment, je n'étais pas libre de poursuivre mon travail normal. Pendant la même période, de nombreuses souches de ma collection de bactéries, y compris celles que j'avais isolées, associées à l'agent filtrable, se desséchèrent aussi et périrent. Entrerait-il dans l'intention de d'Hérelle de se baser sur ce fait pour jeter également le doute sur l'identité des bactéries que j'ai décrites? Je ne puis qu'exprimer le regret qu'il se soit cru justifié à écrire les phrases que j'ai citées de son dernier article. Si les lecteurs veulent bien encore s'en rapporter à mon premier mémoire, ils trouveront toutes les caractéristiques fondamentales de l'agent actif que j'ai décrit. La description était basée sur des centaines d'expériences et lorsque, plus tard, j'isolai de nouveau des souches fraîches et que je lus les descriptions de l'agent présenté par d'Hérelle et d'autres chercheurs sous le

nom de « Bactériophage », il me fut tout aussi facile de les identifier que s'il s'était agi des souches fraîches de microcoques, de bacilles typhiques ou d'autres bactéries que j'ai obtenues pour le laboratoire. Mais je laisse là cet aspect de la question, car j'ai la conviction que le monde scientifique ne se formera pas une fausse opinion de mon travail à travers une simple circonstance inévitable de la guerre.

Dans ses écrits, d'Hérelle oppose fréquemment son bactériophage au « matériel vitreux » que j'ai obtenu à partir de microcoques de la vaccine. En vérité, je n'ai pas basé ma façon de voir uniquement sur cette seule série d'expériences, mais j'ai pris en considération l'ensemble des expériences relatées dans mon premier mémoire.

Je vais maintenant passer en revue quelques-uns des points les plus importants qui sont généralement méconnus.

On a fait observer que les caractéristiques des agents bactériolytiques filtrables et transmissibles que j'ai décrits montrent qu'à certains égards mes résultats indiquent une action plus complète que ceux obtenus par d'Hérelle pour une bactérie telle que le bacille dysentérique. Je ferai remarquer que ma description fondamentale était basée principalement sur l'*effet lytique maximum* que j'ai pu obtenir avec un agent actif et un micro-organisme sensible; et ma description détaillée s'applique plus particulièrement aux microcoques et aux agents lytiques que j'ai obtenus de la lymphe vaccinale de veau glycerinée. J'accepte que l'action peut être beaucoup moins complète avec certaines souches d'agents et avec certaines variétés de bactéries. Dans mon mémoire, j'ai attiré l'attention sur ce fait, et mis en évidence que ma souche vaccinale d'agents actifs avait quelque action, mais « beaucoup moindre » sur les *Staphylococcus aureus* et *albus* isolés de furoncles de l'homme. Et aussi que j'ai obtenu « des résultats semblables, quoique moins évidents, avec un microcoque et un membre du groupe coli-typhique » obtenus de l'intestin d'un chien. D'autre part, un agent lytique très actif a été obtenu d'un cas de diarrhée infantile avec vomissement.

On verra, par conséquent, que j'accepte l'existence d'agents bactériolytiques, filtrables et transmissibles, possédant différents degrés de puissance et je reconnais que différents micro-orga-

nismes peuvent posséder différents degrés de sensibilité.

On a dit aussi que, dans ma première description des agents lytiques, je n'ai pas fait allusion à l'action « inhibitrice », qui est considérée comme caractéristique du bactériophage. J'attirerai cependant l'attention sur diverses descriptions, dans mon mémoire original, qui montrent clairement que j'ai obtenu ces résultats soi-disant inhibiteurs. Par exemple, j'ai dit : « et dans quelques cas il est si actif que la croissance est arrêtée et devient transparente, à peine a-t-elle commencé ». Plus loin, lorsque je décris l'isolement d'un bacille d'un cas de diarrhée infantile et de vomissement, je dis : « mais il en était seulement ainsi lorsque des précautions étaient prises pour éliminer l'action d'une substance dissolvante qui infectait les colonies si rapidement qu'elles étaient dissoutes avant d'avoir atteint une dimension visible à l'œil ». Il est vrai que je n'ai pas décrit ces manifestations comme des actions inhibitrices. Au contraire, je m'en suis délibérément abstenu, et pour la raison que voici : j'avais déjà montré que l'agent lytique n'a que peu ou pas d'effet sur des microbes morts et j'en ai conclu que la vie, ainsi qu'un certain développement du micro-organisme (quelque minime ou microscopique qu'il puisse être) étaient essentiels pour l'action de l'agent.

En fait, je croyais qu'un certain degré microscopique de croissance avait toujours lieu, même lorsque l'expérience *semblait montrer* une véritable action inhibitrice. Gratia a démontré ce fait avec le *Bacillus coli* en 1920. Si, dès lors, il y a quelques divergences dans ce groupe d'expériences, ce n'est pas dans les résultats obtenus, mais seulement dans les conclusions que certains travailleurs et moi-même avons tirées de ces résultats. Que l'action décrite comme inhibitrice et l'effet de lyse d'une croissance visible soient, en fait, des manifestations d'un seul et même phénomène, cela a été très complètement démontré par André Gratia.

Au Congrès de la *British Medical Association*, à Glasgow, en 1922, auquel j'assistais, Gratia a montré une belle série d'expériences dans lesquelles il utilisa *le même agent filtrable* dans des conditions expérimentales variables et obtint l'une ou l'autre manifestation du phénomène, selon qu'il variait ces conditions.

J'ai déjà attiré plus haut l'attention sur les expériences plus récentes de Gratia [3] qui confirment ses résultats antérieurs.

Il importe de noter que d'Hérelle a donné à l'agent actif qu'il a isolé le nom de « Bactériophage » et que l'on peut en conclure qu'il considérait l'action essentielle de son agent comme étant une digestion des bactéries plutôt qu'une inhibition de leur croissance. En tout cas, mon point de vue est que l'agent agit sur la bactérie vivante et que, probablement, la plupart des individus microbiens de la culture qui ont été touchés sont tués. Lorsque des bactéries sont ainsi attaquées, dissoutes, lysées, mangées ou « phagées » par l'agent actif, le résultat visible sur le milieu solide variera en raison du nombre des bactéries présentes. Si une culture déjà visible est attaquée, alors l'action produit une masse vitreuse transparente ou translucide, visible. Si les bactéries sont détruites dans certaines zones avant que la croissance soit devenue visible, alors ces zones apparaîtront comme des taches claires et il n'y aura aucun signe qu'une croissance bactérienne quelconque ait eu lieu à ces endroits. Le mélange de bactéries détruites et d'agent actif sera insuffisant pour former une masse de dimension telle qu'elle puisse être visible à l'œil nu. Tout se passera comme si la croissance des bactéries avait été inhibée au niveau de ces zones ou de ces taches. Le fait d'obtenir l'une ou l'autre manifestation du phénomène sera en grande partie déterminé par la technique particulière que l'on aura employée pour faire les expériences, mais des variantes se produiront aussi selon la souche bactérienne et selon l'agent lytique utilisés.

Dans ses expériences, d'Hérelle a obtenu des taches et des zones claires. En conséquence de ses résultats, il donna à l'agent actif le nom de « Bactériophage » ; mais, par contre, on remarquera qu'il nie que la lyse ou la digestion d'une croissance microbienne avec production d'une masse vitreuse indique l'action d'un bactériophage. D'Hérelle semble aussi méconnaître le fait que les deux manifestations du phénomène sont signalées dans mon premier mémoire, bien que je n'aie pas utilisé exactement la même technique que celle qu'il a ultérieurement employée.

Dans mon mémoire original, je disais du principe actif que : « probablement on le trouvera aussi dans des cas de dysen-

terie et d'autres affections voisines ». C'est une coïncidence curieuse que ce soit précisément dans ces affections que d'Hérelle ait obtenu ses premières souches de principe actif. Il pourrait aussi être remarqué que si j'ai été empêché, par mon service à la guerre, de poursuivre des expériences de vaccination, j'ai suggéré dans mon mémoire que des essais thérapeutiques devraient être entrepris.

D'Hérelle soutient aussi dans ses écrits qu'il n'y a qu'un seul bactériophage et, en fait, il désire limiter l'emploi de ce nom à une souche particulière. Si, pourtant, le nom de « Bactériophage » doit être conservé, comment peut-il être appliqué à la souche ou type intestinal, pris à part, sans être aussi appliqué aux trois souches intestinales que j'avais isolées antérieurement et avec lesquelles j'ai observé, dans certaines expériences, l'effet apparemment inhibiteur ; je ferai encore remarquer que l'on n'a avancé aucun fait qui justifierait le placement des souches que j'ai isolées de la vaccine dans une catégorie différente.

Un autre point, dans mon mémoire original, qui a été occasionnellement considéré comme ne s'appliquant pas au bactériophage, est mon observation que « à l'examen de ces zones vitreuses, on ne pouvait voir que de minuscules granules se colorant de façon rougeâtre par le Giemsa ». On a dit que ces granules ne se produisent pas avec un véritable bactériophage. Je ferai cependant remarquer que, pour trouver beaucoup de ces granules, il est nécessaire de répéter mon expérience et d'examiner la matière sous sa forme la plus concentrée, ainsi que cela arrive lorsqu'une certaine surface de croissance a été lysée. Dans mon mémoire, je n'ai pas avancé qu'il fût possible de trouver facilement et de distinguer les granules dans des cultures liquides ou dans des cultures qui ne présentaient pas une croissance visible de micro-organismes. En outre, il est probable que certaines de ces granulations, sinon toutes, représentent tout ce qui reste du micro-organisme détruit. Dans ce cas, le nombre et les dimensions des granules doivent dépendre, tout au moins jusqu'à un certain point, du nombre et de la variété des micro-organismes qui ont subi l'action. Il est aussi possible que les granules puissent représenter de petits agglomérats de granules plus fins qui, individuellement, ne seraient

pas visibles au microscope, et pourraient par conséquent échapper à l'observation lorsque l'agent se trouve dans un milieu liquide ou bien lorsqu'il est considérablement dilué à l'aide d'un liquide.

Dans ses derniers articles [4 et 5], d'Hérelle revient sur la question des granules et prétend qu'ils ne sont pas présents dans le bactériophage et que, par conséquent, la présence de granules dans mon agent lytique prouve qu'il n'est pas le véritable bactériophage. Dans mon premier mémoire, j'ai décrit les meilleurs moyens de démontrer ces granules. Je n'ai pas jugé nécessaire de décrire des méthodes accessoires de démonstration. Je pensais bien qu'il serait évident à tous les lecteurs que, moins il y avait de bactéries attaquées, plus il serait difficile de mettre les granules en évidence, et que, dans les expériences où aucune croissance visible n'avait eu lieu, les granules pourraient être difficiles à trouver ou à identifier. Telle fut, en tout cas, mon expérience personnelle, et des expériences plus récentes m'ont toutes montré qu'il importait peu que le principe actif fût étiqueté *bactériophage* ou *agent lytique*; en fait, c'est la technique particulière employée qui est le facteur déterminant de la démonstration des granules.

Je désire maintenant apporter quelques considérations sur la question des différents types de milieux qui ont été utilisés. Il a été déduit par certains que mes résultats ne concernaient que des cultures sur gélose. Or, si l'on se reporte à mon mémoire original, on remarquera que, dans la première partie, je mentionne, à propos de mes investigations sur les virus ultramicroscopiques, que « plusieurs centaines de milieux ont été essayés » et qu'il était « impossible de décrire tout ceci en détail, mais que, généralement, la gélose, l'œuf ou le sérum étaient utilisés comme base ». Naturellement, en essayant un aussi grand nombre de types de milieux, un certain nombre de milieux liquides, y compris du bouillon, furent utilisés et maintes expériences sur les agents bactériolytiques transmissibles ont été faites dans ce milieu. Si ma description était basée sur des cultures sur gélose, c'était parce que, sur ce milieu, les caractères fondamentaux de l'agent lytique semblaient être plus démonstratifs que dans n'importe quel autre, et les circonstances m'obligeaient à être aussi bref et aussi

concis que possible. En particulier, les expériences sur gélose montraient un des plus importants caractères de l'agent actif. Elles prouvaient que l'action part de certains points, ou de certaines zones bien localisées, et que celles-ci varient numériquement selon la dilution de l'agent actif. D'autre part, les cultures liquides ne montrent aucun caractère fondamental qui ne puisse être observé sur gélose, bien que, pour certaines expériences, les cultures en bouillon puissent mieux convenir. Signalons en passant que les milieux à l'œuf sont d'un usage particulièrement favorable, lorsqu'on fait les premières cultures pour isoler certaines souches de l'agent actif.

La nature de l'agent actif a été le sujet de controverses considérables, certains auteurs acceptant avec d'Hérelle que c'est un virus vivant, et d'autres maintenant que ce n'en est pas un. J'ai observé que certains auteurs paraissent croire que je suis formellement opposé à la théorie du virus. Pour cette raison, je désire affirmer nettement qu'aucun de mes écrits n'est destiné à exprimer cette pensée. Ma pensée est que *la nature de ces agents n'est pas établie*. Il y a des arguments qui peuvent être invoqués pour, et d'autres contre la théorie du virus, et j'estime que ce n'est pas se conformer aux principes scientifiques que de vouloir se prononcer dogmatiquement dans un sens ou dans l'autre, aussi longtemps qu'une preuve formelle n'aura pas été apportée. C'est cette position que j'ai prise dans ma communication originale où j'ai considéré qu'il pouvait s'agir d'un virus ou que d'autres possibilités pouvaient être envisagées. En outre, j'ai discuté cette question en détail dans deux publications plus récentes (*A Theoretical Study of the Nature of Ultra-microscopic Viruses, The Veterinary Journal, August and September 1922*; and *The Ultra-microscopic Viruses, The Journal of State Medicine, August, 1923, volume XXXI*). Cet aspect de la question ne peut être discuté ici brièvement, avec la certitude qu'il sera correctement compris. Aussi, j'espère que mes lecteurs s'en rapporteront à ces publications antérieures, s'ils désirent connaître mes vues.

Si la première description de l'agent actif n'était pas absolument complète dans tous les détails, on doit se rappeler qu'elle a été publiée en 1915, quand les circonstances m'ont obligé à être aussi bref que possible. En tout cas, il eût été impossible, dans

un unique mémoire, d'avoir présenté chacun des aspects d'un phénomène qui, depuis, s'est révélé comme susceptible d'offrir un champ aussi vaste pour la discussion théorique que pour l'investigation expérimentale. De plus, vu certaines critiques qui ont été faites, je me sens obligé de signaler le fait que mon mémoire a été présenté pour la publication lorsque mon crédit financier du Local Government Board prit fin, et que j'étais prié d'assumer des charges dans les laboratoires de l'armée ; et il ne fut réellement publié que quelques semaines avant mon envoi à Salonique. Il ressort bien clairement, de l'examen des trois derniers paragraphes de mon mémoire original, combien j'étais désireux d'obtenir l'agent bactériolytique filtrable et transmissible pour les bacilles dysentériques des types Shiga et Flexner, et d'essayer des vaccins préparés à partir de l'agent actif et des bactéries lysées. La question fut discutée en 1916, à une assemblée à Salonique, à laquelle assistaient également des officiers du service médical des armées françaises et canadiennes. Malheureusement, cette tentative, ainsi que d'autres de ma part, en vue d'être autorisé à continuer mes recherches, ne furent pas approuvées, partiellement, je pense, en raison de la somme de travail de routine qui devait être menée en relation avec la maladie qui prédominait. Ce n'est que quelque temps après la fin de la guerre que je fus de nouveau libre de continuer mes recherches ; mais, entre temps, la plupart des détails complémentaires du phénomène avaient été publiés par d'autres, sous la dénomination de « bactériophage », et j'avais à m'occuper d'un autre travail.

* *

Pour conclure, qu'il me soit permis de rappeler encore une fois aux lecteurs de ces *Annales* qu'outre les souches que j'ai obtenues de la vaccine, j'en ai aussi isolé deux du tractus intestinal d'un chien et une du tractus intestinal d'un enfant. Toutes ces souches montraient les mêmes caractères fondamentaux dont les plus importants sont :

1° Elles traversaient les filtres de porcelaine ;

2° Elles augmentaient en quantité ou se multipliaient lorsqu'ils étaient associées dans des conditions favorables avec des cultures

d'un micro-organisme qui était sensible à la souche particulière employée ;

3° Elles croissaient, ou vivaient, ou coexistaient aux dépens du micro-organisme, et ce fait pouvait être démontré par la lyse de la culture. Cette lyse, dans certains cas, pouvait être si rapide et si complète que la culture ne montrait jamais une croissance suffisante pour être visible à l'œil nu et pouvait par conséquent passer pour une action inhibitrice ;

4° Lorsque l'agent actif était suffisamment dilué et agissait sur la croissance visible d'un micro-organisme sur milieu solide, l'action partait de certains points ou taches. Lorsqu'on faisait une série d'expériences successives, on trouvait aussi que ce nombre de taches diminuait à mesure que l'agent était plus dilué. Dans des conditions favorables les taches « vitreuses » ou claires augmentaient de dimension ;

5° L'agent pouvait être communiqué d'une culture d'un micro-organisme sensible à une autre de la même souche, en séries, pendant un nombre indéfini de générations. Cela était également vrai si l'agent actif était chaque fois dilué et filtré sur bougie de porcelaine avant d'être employé.

L'agent décrit par d'Hérelle sous le nom de *bactériophage* est conforme à tous ces caractères fondamentaux. C'est, par conséquent, un *agent bactériolytique filtrable et transmissible*, et ce sont les agents de cette nature que j'ai décrits dans mon mémoire original [1a].

(The Brown Institution, Université de Londres.)

BIBLIOGRAPHIE

- [1a] TWORT, *The Lancet*, 4 décembre 1915.
- [1b] TWORT, *The Lancet*, 15 novembre 1930, p. 1064.
- [2a] D'HÉRELLE, *Bull. et Mém. Soc. nation. Chir.* (Paris), **56**, 17 mai 1930, p. 588.
- [3a] GRATIA, *Proceedings of the Soc. Exp. Biol. and Med.*, avril 1921.
- [3b] GRATIA, *C. R. Soc. Biol.*, **85**, 1921, p. 880.
- [3c] GRATIA, *British Med. Journ.*, vol. II. August 19 th., 1922, p. 246.
- [3d] 1^{er} Congrès intern. microb., Paris, 1930, **1**, p. 137 (Masson et C^{ie}).
- [3e] GRATIA, *C. R. Soc. Biol.*, **105**, p. 219, 27 septembre 1930.
- [3f] GRATIA, *Ces Annales*, **46**, janvier 1931, p. 1; **46**, juin 1931, p. 619; **48**, septembre 1931, p. 243.
- [4b] D'HÉRELLE, *Le bactériophage et son comportement* (2^e édition, Masson et C^{ie}), 1926, p. 15-20.
- [4c] D'HÉRELLE, *Ces Annales*, **46**, juin 1931, p. 616.
- [5d] D'HÉRELLE, *Ces Annales*, **47**, septembre 1931, p. 241.

La note ci-après n'a pas été adressée au Comité de Rédaction de ce Recueil. Elle a été reçue par MM. Masson et C^{ie}, gérants de ces « Annales », en même temps qu'un exploit de M^e Perrin, huissier-audencier au Tribunal civil de la Seine, les mettant en demeure de la publier « dans les trois jours pour tout délai, ou dans le plus prochain numéro des « Annales de l'Institut Pasteur ».

C'est la première fois qu'un tel procédé est employé à l'égard de ce recueil, et nous le signalons au monde savant.

LE PHÉNOMÈNE DE TWORT ET LA BACTÉRIOPHAGIE

F. D'HÉRELLE

« Dans sa dernière réponse (1), M. Gratia fait allusion à une visite qu'il me fit à la suite de mon envoi d'une note (2) au Comité de rédaction des *Annales*, visite au cours de laquelle il me proposa de l'accompagner à Bruxelles. J'ai, comme il le dit, refusé d'accepter cette proposition et voici pourquoi : Dans le but de m'expliquer à la fois la nécessité de ce déplacement et la raison pour laquelle il ne pouvait me remettre les tubes qu'il m'avait promis dans une lettre précédente, il m'exposa que les conditions de l'expérience se prêtaient mal au transport, ce qu'il répète dans sa réponse publiée. Je n'ai pas très bien compris, mais, en tous cas, M. Gratia semble oublier qu'en

(1) Ces *Annales*, 47, 1931, p. 243.

(2) Ces *Annales*, 47, 1931, p. 241. Dans cette note, les phrases suivantes ont été omises à l'impression :

1. Ligne 12, après les mots : « Dans le même numéro des *Annales* » figurait dans le manuscrit la phrase suivante; entre parenthèses : (Ma réponse avait donc été communiquée à M. Gratia?)

2. Ligne 27, après les mots : « Il m'a répondu qu'il m'enverrait ces tubes aussitôt qu'il aurait rajeuni ses souches », la phrase suivante se trouvait sur le manuscrit : « Un mois s'est écoulé depuis; je n'ai rien reçu. »

juillet 1930 son phénomène n'avait pas encore acquis cette étrange caractéristique, puisqu'il a présenté en séance du I^{er} Congrès de Microbiologie, à Paris, des tubes qu'il a affirmé contenir la subsistance vitreuse de Twort obtenue en parlant d'un bactériophage. Les « conditions de l'expérience » supportent ou ne supportent donc pas le transport suivant les besoins de la cause? On comprend que je n'ai considéré l'invitation au voyage que comme un moyen dilatoire mis en avant pour fournir un semblant de motif à son refus d'acceptation de la proposition que contenait ma note, proposition que je considère, en cette occurrence, comme la seule permettant d'éviter toute discussion oiseuse, parce que faite en l'absence des deux intéressés par des savants exempts de l'amour-propre d'auteur. Voilà pourquoi j'ai purement et simplement déclaré à M. Gratia que je maintenais la proposition contenue dans la note envoyée cinq jours avant au Comité de rédaction des *Annales*, proposition que je répète : « De désigner un bactériologue responsable, professeur d'Université, à qui il enseignera sa technique et qui en fera la démonstration au Professeur P. C. Flu, directeur de l'Institut d'Hygiène tropicale de l'Université de Leyde, qui m'a déclaré qu'il accepterait d'être mon représentant. Ces savants publieront les résultats obtenus, *quels qu'ils soient*. »

« Si M. Gratia persiste à ignorer cette proposition, je lui donne rendez-vous au prochain Congrès de Microbiologie. J'espère que, d'ici-là, les « conditions de l'expérience » deviendront transportables et qu'il pourra présenter à Berlin des tubes semblables à ceux qu'il a présentés à Paris. Nous obtiendrons certainement la nomination d'une Commission qui vérifiera s'il s'agit bien de la matière vitreuse de Twort, composée de fins granules » avec toutes ses caractéristiques, notamment *sa stérilité, sa propagation, sa transmissibilité*, et non pas uniquement des cultures secondaires, comme le croit d'Hérelle (1), et comme je persiste à en être persuadé. »

(1) A. GRATIA, *Ces Annales*, 46, 1931, p. 619.

SUR UN CAS DE TUBERCULOSE SPONTANÉE CHEZ LE LAPIN

par CH. TRUCHE et A. SAENZ.

Une critique souvent adressée aux chercheurs qui étudient la tuberculose est que, dans certains cas, des animaux trouvés porteurs de lésions bacillaires peuvent avoir été contaminés accidentellement au cours de leur séjour dans les parcs annexés aux laboratoires, où la contagion est plus facilement réalisable que dans un élevage normal.

Dans son récent mémoire sur la tuberculose par contamination naturelle du lapin, Coulaud (1) expose les modalités de cette affection sur les animaux entretenus en vue d'expériences. Il conclut « qu'au point de vue pratique, tous les lapins nés ou ayant longtemps vécu dans un chenil où l'on étudie la tuberculose expérimentale doivent être éliminés des expériences. »

Divers auteurs, d'autre part, ont signalé des faits prouvant que la tuberculose peut survenir dans les élevages. Nous en apportons un nouvel exemple dans cette note.

Nous avons reçu le 25 février 1931, deux cadavres de jeunes lapins Castorex âgés de cinq mois, cachectiques. A l'autopsie de l'un d'eux nous avons trouvé de la congestion pulmonaire bilatérale.

Le lobe pulmonaire gauche présentait trois lésions nodulaires du diamètre d'une pièce de 50 centimes, d'apparence cavitare, contenant une substance blanchâtre. Deux de ces nodules étaient contigus, le troisième se trouvait à environ 5 centimètres des deux autres. L'incision de ces lésions donna issue à une substance purulente, plutôt ferme, mais sans caractère nettement caséeux. Les frottis de cette substance ne contenaient aucun germe banal de suppuration. Après coloration

(1) E. COULAUD. *Ces Annales*, 46, avril 1931, p. 494.

au Ziehl-Nielsen nous avons pu y mettre en évidence quelques bacilles acido-résistants typiques.

Le même jour nous traitons le pus des lésions pulmonaires par l'acide sulfurique à 10 p. 100, et nous l'enseménçons selon la technique de Löwenstein sur 6 tubes de milieu à l'œuf au vert Malachite. Le 18 mars 1931, c'est-à-dire vingt-deux jours après, on obtint une culture sous la forme de petites colonies jaunâtres, rondes, sèches, qui s'étendirent les jours suivants en une pellicule mince et sèche, comparable à celle que l'on observe le plus souvent dans les cultures sur le milieu à l'œuf, après l'ensemencement direct de produits virulents d'origine bovine. Cette culture, mise en suspension dans de l'eau physiologique, fut inoculée à 4 cobayes par voie sous-cutanée et à 2 lapins par voie veineuse, à la dose de 1/100 de milligramme. Les cobayes sont morts de tuberculose généralisée, typique entre la sixième et la huitième semaine.

Des 2 lapins, 1 est mort vingt et un jours après l'inoculation. A l'autopsie, il présentait une hypertrophie de la rate et du rein et de la congestion pulmonaire bilatérale. Les frottis de la rate, des poumons et des reins contenaient de très nombreux bacilles acido-résistants.

L'autre lapin a succombé cent trois jours après l'inoculation, avec des lésions broncho-pneumoniques massives, bilatérales, riches en bacilles acido-résistants. Il existait, en outre, des nodules tuberculeux avec bacilles acido-résistants dans les reins, lesquels étaient très congestionnés et hypertrophiés. La rate et le foie étaient hypertrophiés, mais indemnes de lésions tuberculeuses macroscopiques.

Étant donnée la virulence pour le lapin de la souche ainsi isolée, nous pouvons conclure qu'il s'agit d'un bacille du type bovin.

Quelle peut être l'origine de cette tuberculose dans un élevage en apparence soigné? D'après l'enquête que nous avons faite, il n'a été constaté aucun cas de tuberculose parmi les personnes qui soignaient les lapins du lot d'où provenait l'animal tuberculeux. Mais, comme ceux-ci étaient nourris de temps à autre avec du *lait cru* et des croûtes de pain, il semble logique d'admettre que la tuberculose, provoquée par des bacilles bovins, que nous avons observée, est due à l'ingestion de lait contaminé.

Il nous a paru intéressant de signaler ce fait qui vient à l'appui des travaux de Calmette et Guérin sur l'origine digestive de la tuberculose pulmonaire et qui prouve que la tuberculose du lapin peut survenir dans des élevages en apparence à l'abri des contaminations.

SUR LA VACCINATION ANTITUBERCULEUSE DES BOVIDÉS PAR LE BCG

par le Dr F. GERLACH, conseiller du Gouvernement,
Directeur de l'Institut d'Etat
pour la lutte contre les maladies infectieuses des animaux
(Mödling, près Vienne [Autriche].)

Dans un rapport assez développé au II^e Congrès de Pathologie comparée, j'ai exposé le point de vue que mes études sur le problème de la vaccination antituberculeuse m'ont conduit à adopter. J'y reviens dans le présent mémoire et je désire rapporter en même temps les dernières expériences qui ont été poursuivies sans interruption dans mon laboratoire, ainsi que les résultats très encourageants des vaccinations BCG de bovidés en Autriche.

Il semble que quelques voix s'élèvent encore pour discuter l'innocuité et l'efficacité de la vaccination antituberculeuse par le BCG de Calmette et Guérin. Certains s'efforcent d'apporter de nouveaux arguments contre l'introduction de ce procédé dans la pratique. Je suis pourtant forcé de maintenir l'opinion favorable sur le BCG que j'ai déjà exprimée à diverses reprises, même en prenant en considération toute la littérature sur ce sujet, quand je considère en toute objectivité et sans idée préconçue les expériences que je poursuis depuis six ans.

Parmi toutes les expériences de laboratoire sur les propriétés biologiques du BCG, celles qui tendent à établir la fixité de son atténuation sont les plus intéressantes. Plusieurs auteurs ont prétendu avoir observé des variations de la virulence à la suite de passage sur divers milieux nutritifs ou chez des animaux. Ce sont : Petroff, Korschun, Hutyra, Hormaèche, Uhlenhuth, Seiffert, auxquels se sont ajoutés récemment G. Dreyer et Vollum avec leur publication sur l'augmentation de la virulence du BCG dans des cultures en profondeur en bouillon de veau, ainsi que Sasano et Medlar qui auraient

obtenu un retour à la virulence avec les cultures sur Sauton contenant 10 p. 100 de sérum frais de lapin.

Loin de négliger ces publications, je me suis efforcé de les soumettre toutes à un contrôle rigoureux, non seulement parce que je m'intéresse personnellement au BCG, mais parce que je suis obligé, vis-à-vis de mes chefs, de le contrôler sévèrement, puisque c'est sur ma recommandation qu'il a été introduit en Autriche pour la vaccination des bovidés. Ayant pris cette responsabilité, c'était mon devoir de mettre les autorités au courant de dangers éventuels inhérents à la vaccination. J'avais donc suffisamment de raisons pour suivre avec attention toutes les nouvelles publications sur ce sujet et pour être tenu de les contrôler expérimentalement.

Plusieurs milliers de petits animaux de laboratoire ont été inoculés avec du BCG dans mon Institut. Nous n'avons jamais observé de modifications de virulence. Un seul cobaye, le n° 256, mort spontanément, présentait à l'autopsie une tuberculose généralisée grave; il m'est impossible de donner une explication sur ce cas, d'autant plus que les *passages effectués avec les lésions de cet animal sont restés négatifs*. Par conséquent, il m'est impossible de prendre un parti quelconque dans la controverse suscitée par ce cas isolé publié par moi.

On parle de moins en moins de Pétroff et de sa colonie S virulente, dérivée du BCG. Nous savons très bien qu'il existe en effet des colonies R et S différentes au point de vue morphologique. Il existe, en outre, plusieurs formes intermédiaires. Mais aucun expérimentateur, en dehors de Pétroff, n'a trouvé jusqu'ici une différence de virulence entre les colonies R et S. Quant à moi, j'ai été parmi les premiers à démontrer expérimentalement l'erreur de Pétroff.

Les expériences de G. Dreyer et Vollum sur les cultures en profondeur de BCG ont été reprises dans mon Institut depuis longtemps, sans que nous ayons pu constater une augmentation quelconque de la virulence. Les observations de Sasano et Medlar ont été rigoureusement contrôlées par Boquet qui les a réfutées d'une manière absolue. Les expériences entreprises à notre Institut pour vérifier la technique de Sasano et Medlar seront publiées ultérieurement.

Ces temps derniers, et à propos des accidents de Lübeck, on

a prétendu à plusieurs reprises que le BCG pouvait redevenir virulent quand on le cultive sur milieu de Hohn-hématine. Je me suis donc occupé de cette question avec Kaplan et Brosch, bien que le BCG soit resté avirulent entre mes mains sur milieu à l'œuf depuis six ans. Dans ces expériences, nous avons souvent modifié la teneur en hématine, ainsi que le pH du milieu, sans arriver à modifier en quoi que ce soit la virulence. Les animaux inoculés avec ces cultures ont réagi exactement de la même manière que les animaux inoculés avec le BCG ordinaire.

On continue de chercher des procédés susceptibles de modifier la virulence du BCG. Je ne doute pas qu'on en trouve quelque jour à venir, mais jusqu'ici ce n'est pas le cas. Je me demande toutefois quelle peut être l'importance, pour la pratique, d'un retour éventuel à la virulence obtenu par des procédés exceptionnels de culture. Calmette a précisé dans tous ses détails la technique de la culture et de la préparation du vaccin. Il est certain que, quand on s'en tient à ses prescriptions, on est sûr de ne pas avoir d'accident. Sinon, les résultats des inoculations expérimentales et de l'application pratique du BCG auraient été tout différents. Dans les rares cas de tuberculose observés chez les individus vaccinés, on cherche en vain la preuve que ces infections sont dues à la vaccination. Par conséquent, je ne peux considérer aucun de ces cas comme témoignant contre le procédé.

Tout expérimentateur qui suivra, pour la préparation du vaccin, une autre technique que celle prescrite par Calmette, aura à porter tout seul la responsabilité d'accidents éventuels, et il ne pourra pas les attribuer à la méthode Calmette-Guérin comme telle.

Si l'on se représente toute la variété d'expériences extraordinaires auxquelles on a soumis le BCG pour se rendre compte de son innocuité, on peut dire que rien ne lui a été épargné. Et il ne faut pas oublier non plus qu'on attache souvent une importance beaucoup trop grande à des expériences sur les petits animaux, faites dans des conditions qui n'ont rien de naturel et qui s'éloignent énormément de la normale. On a fait jouer les conditions les plus défavorables pour essayer de provoquer le retour à la virulence. On a cultivé le BCG sur les milieux les

plus variés ; on en a inoculé des doses énormes et par toutes les voies imaginables, en les combinant au besoin avec des procédés d'irritation ou d'intoxication. De toutes les inoculations de BCG par voies veineuse, péritonéale, cérébrale, intra-oculaire, testiculaire et autres, rien n'est sorti qui pourrait indiquer que la virulence est inconstante. On peut donc dire qu'on a soumis cette question à une expérimentation inouïe, dépassant tout ce qu'on est habitué à voir. Personne ne s'est-il encore rendu compte de ce qui arriverait si on soumettait nos meilleurs procédés de vaccination (comme, par exemple, celui contre la rage, contre la variole, etc...), à des tortures analogues ?

Je considère comme nécessaire de répondre à la question suivante : Quelles sont les propriétés caractéristiques du BCG ?

La souche BCG est une culture de bacilles tuberculeux extrêmement atténués, mais non entièrement avirulents, en ce sens que les lésions provoquées par l'inoculation de BCG par différentes voies sont bénignes, qu'elles régressent avec le temps et guérissent complètement. Dans les stades précoces de leur apparition, ces lésions sont réinoculables d'animal à animal jusqu'à une certaine limite. La souche est complètement dépourvue de toute propriété pathogène pour les veaux et pour les bovins adultes. Son action antigène se traduit par l'apparition, chez les animaux vaccinés, d'un état d'immunité vraie, dont on ne peut mesurer la durée qu'à la fin de la carrière économique des animaux vaccinés.

Je considère que le temps est venu où il devient superflu de s'occuper plus longtemps de la question de l'innocuité du BCG. Nous pouvons mettre un point final à ce chapitre en toute conscience. Non seulement il nous est impossible de découvrir le moindre danger pour les veaux et les bovins adultes dans tout ce qui a été publié jusqu'ici sur le BCG, mais on peut même dire que les résultats chez ces animaux sont particulièrement favorables. Dans les conditions de la pratique courante, *l'immunisation des bovidés avec le BCG est absolument inoffensive.*

Les opinions sont encore divisées sur la question du degré d'immunité conférée. On ne doit pas prétendre qu'il est inutile de faire des expériences d'immunisation chez les animaux de laboratoire, mais, d'autre part, on ne doit pas en tirer des conclu-

sions trop strictes, car les différentes méthodes d'infection tuberculeuse artificielle sont tellement différentes de ce qui se passe dans l'infection naturelle que, seule, cette dernière permet de juger effectivement la valeur d'un procédé de vaccination. Nous devons donc attacher la plus grande importance aux vaccinations BCG dans la pratique, chez les bovidés appartenant à des troupeaux infectés. Il est vrai que beaucoup d'observations et d'expériences faites dans ces conditions ne permettent pas de porter un jugement définitif parce que le recul n'est pas encore suffisant. Mais il est très souhaitable qu'un jugement bien établi sur l'action immunisante du BCG chez les bovidés ne se fasse plus attendre longtemps.

Nous avons déjà un certain nombre de rapports sur la valeur de la vaccination chez les bovidés, mais ils ne concordent pas toujours. Je passe sous silence les opinions d'ordre théorique, qui ne sont pas basées sur des expériences personnelles.

Lignièrès parle d'une augmentation de la résistance antituberculeuse très apparente, mais de courte durée après vaccination BCG. D'après lui, les revaccinations n'empêchent pas l'éclosion d'une infection tuberculeuse et réussissent seulement à la retarder.

Uhlenhuth et ses collaborateurs ne croient pas que le procédé de Calmette soit utile dans la lutte antituberculeuse des bovidés. Ils en considèrent la valeur comme incertaine et redoutent que son application fasse négliger les mesures hygiéniques. Forssner, Jundell et Magnusson reconnaissent que le BCG a une certaine valeur immunisante, mais qui n'est pas toujours suffisante, et on reproche surtout à la méthode que les animaux vaccinés sont difficiles à vendre à cause de leur état d'allergie tuberculinique persistante. Cette difficulté serait évitable si l'on se mettait d'accord entre les différentes nations pour adopter une marque permettant de reconnaître les animaux vaccinés, comme Berger, Fränkel et moi-même l'avons souvent recommandé. On pourrait en même temps réunir un grand nombre d'observations relevées au moment de l'abatage des animaux ainsi marqués et qui sont aujourd'hui généralement perdues pour la statistique.

A l'objection de ceux qui craignent que l'introduction de la vaccination BCG ait comme conséquence l'abandon ou la négli-

gence des mesures d'hygiène, nous répondrons que le maintien de ces mesures dépend entièrement des autorités vétérinaires. Si l'on devait tenir compte de telles objections, aucun procédé de vaccination antituberculeuse n'aurait la moindre chance de succès.

Si l'on compulse les rapports concernant les vaccinations BCG des bovidés en différents pays, on constate que beaucoup sont pleins de promesses.

D'après Guérin, l'immunisation active antituberculeuse ne pourra jamais suffire seule comme prophylaxie de la maladie. Il recommande, en outre, des mesures hygiéniques; par exemple de séparer pendant un mois les veaux d'avec les mères qui réagissent à la tuberculine; d'éviter de nourrir ces veaux avec du colostrum et de les alimenter avec du lait de vache indemne de tuberculose. Les excellents résultats des expériences de Guérin, faites sur une grande échelle dans la pratique vétérinaire, sont universellement connus et peuvent donc être passés sous silence ici.

A. Ascoli relève des résultats très favorables dans ses vastes essais d'immunisation chez les bovidés. Il obtient l'immunisation des veaux non seulement par inoculation sous-cutanée, mais aussi par administration *per os*.

Buxton et Griffith ont d'excellents résultats avec l'inoculation intraveineuse du BCG.

Récemment, Rankin a publié un rapport très favorable à la vaccination des veaux par le BCG (Commission canadienne de l'Alberta).

Cela me mènerait trop loin de donner ici la liste de tous les auteurs favorables à la vaccination BCG dans la pratique.

Je cite seulement le texte de la résolution *unanime* de l'Office international des Epizooties à Paris, adoptée en mai 1931.

« Le Comité de l'Office international des Epizooties, confirmant sa recommandation antérieure du BCG, fait siennes les conclusions de ses rapporteurs (Boes, Gerlach). Il est d'avis, vu l'état actuel de nos connaissances et les moyens de lutte antituberculeuse actuellement à notre disposition, que la prophylaxie de la tuberculose animale peut être entreprise avec succès en s'appuyant sur la collaboration volontaire des éleveurs. A cet effet, les mesures hygiéniques et la vaccination

devront être combinées de manières différentes d'après les exigences et les conditions variées des élevages. Le Comité est d'avis que la prophylaxie systématique de la tuberculose animale doit être entreprise d'urgence dans tous les pays. Les résultats obtenus devraient être communiqués immédiatement à un bureau central qui en assurera la publication. »

*
* *

Je veux maintenant rapporter mes propres résultats avec la vaccination BCG.

Mes essais d'immunisation ont porté d'abord sur des singes, des cobayes et des lapins. Ces premières expériences ayant donné des résultats très encourageants, j'ai été amené à étendre mes expériences sur les veaux et bovins dans mon Institut. Ces veaux et bovins, une fois vaccinés au BCG, se sont montrés réfractaires à une infection d'épreuve très virulente (souche Vallée), puisqu'au moment de l'abatage ils étaient indemnes de tuberculose. Deux bovidés témoins, vaccinés avec des bacilles humains virulents, ont subi la même infection d'épreuve; l'un est resté indemne, mais l'autre est devenu gravement tuberculeux.

Nos essais d'immunisation par le BCG effectués à l'Institut de Mödling ont donc été très satisfaisants, quoique les conditions de l'infection expérimentale soient infiniment plus défavorables que les conditions d'infection naturelle. En outre, depuis plus de cinq ans, le procédé Calmette-Guérin a été appliqué à un nombre de veaux et bovins dépassant largement 3.000 dans la pratique vétérinaire en Autriche, et les résultats de ces vaccinations ont été tout à fait encourageants. Comme je les ai déjà plusieurs fois rapportés, je me bornerai aujourd'hui à fournir quelques renseignements complémentaires.

Les conditions spéciales et très variées de l'élevage en Autriche nous empêchent le plus souvent d'observer les prescriptions de séparation, etc... des veaux vaccinés au BCG en milieu tuberculeux. Il est donc d'autant plus remarquable que, même dans ces conditions défavorables, la vaccination BCG donne de bons résultats. Par exemple, des animaux vaccinés, exposés dès leur naissance à des infections massives, ne pré-

sentent, tout au plus, même après plusieurs années, que des foyers minimes complètement calcifiés, localisés généralement à quelques ganglions lymphatiques. Dans les cas où les mesures de séparation et d'élevage au lait stérile sont remplies, on trouve encore infiniment plus de bovins complètement indemnes de lésions tuberculeuses. Et n'oublions pas que les vaccinations BCG en Autriche sont souvent effectuées dans des troupeaux qui comptent de 50 à 100 p. 100 d'animaux tuberculeux!

Tous les vétérinaires autrichiens sont d'accord pour nous rapporter que les veaux supportent très bien les vaccinations et revaccinations au BCG; qu'elles ne provoquent qu'une réaction locale tout à fait insignifiante, sans influencer l'état général. Les bovins, dont un grand nombre ont été déjà revaccinés cinq fois, se développent sans exception d'une façon normale dans les troupeaux infectés, tandis que beaucoup de témoins non vaccinés meurent de tuberculose. Plusieurs rapporteurs font remarquer l'absence de tout symptôme de tuberculose (toux, adénopathie, etc...) chez les veaux vaccinés, pendant leur développement ultérieur.

Nous possédons déjà toute une série de rapports concernant des troupeaux dans lesquels il est impossible d'élever des veaux à cause de la grande fréquence des cas de tuberculose et de la haute mortalité, et dans lesquels la vaccination BCG a permis d'obtenir des bovins tout à fait normaux.

Mais ce ne sont pas seulement les vétérinaires praticiens et les éleveurs qui nous envoient des rapports favorables; les autorités vétérinaires en font autant. Je citerai notamment le rapport d'une autorité vétérinaire autrichienne disant que, dans son département, il sera possible, à son avis, de faire disparaître complètement la tuberculose bovine grâce à la vaccination BCG. Dans le pays dont il s'agit, il y a des troupeaux tellement infectés qu'on avait déjà proposé de les tuer et de faire indemniser les propriétaires par l'Etat. Mais on s'était décidé, par raison d'économie, à essayer encore la vaccination BCG. Dans ces troupeaux, les veaux mouraient toujours précocement de tuberculose. Et voici que maintenant, dans ces mêmes troupeaux, les bovins vaccinés dès la naissance et revaccinés tous les ans se développent d'une manière excellente, incomparablement mieux qu'autrefois, sans présenter le

moindre signe clinique de tuberculose. L'autorité dont il s'agit s'est inspirée de ce succès pour demander qu'on applique la vaccination BCG sur une échelle encore beaucoup plus vaste. On peut d'ailleurs remarquer comme un symptôme favorable que les demandes de vaccin augmentent inlassablement en Autriche, et que les vétérinaires et les éleveurs qui ont une fois constaté le beau résultat de la vaccination demandent dorénavant du vaccin pour chaque nouveau-né.

Je maintiens mon point de vue de laisser parler les résultats pratiques par eux-mêmes. Mais, d'après mon opinion personnelle, la vaccination BCG doit être considérée comme absolument inoffensive et très réellement efficace. Je ne voudrais pas prétendre que tous les veaux et bovidés vaccinés resteront indemnes de toute lésion tuberculeuse, mais je crois que nos expériences justifient notre opinion qu'on verra disparaître, chez les bovidés vaccinés, les formes de tuberculose progressive qui causent de si grands dommages économiques à nos élevages.

Il semble, d'ailleurs, que c'est là exactement le but que s'étaient proposé Calmette et Guérin. Dans leurs publications, il est toujours question de réduire la morbidité et la mortalité tuberculeuses chez les vaccinés, mais non d'obtenir une immunité absolue contre la tuberculose. Nous autres vétérinaires serions déjà très heureux si les prévisions que nous avons le droit de tirer de nos expériences pouvaient se réaliser définitivement, car cela serait un progrès énorme dans la lutte contre la tuberculose bovine.

Peut-être la méthode est-elle encore susceptible de perfectionnements. On peut étudier, par exemple, la possibilité d'augmenter les doses du vaccin.

Je veux résumer les conclusions de cet exposé en une phrase : *La vaccination antituberculeuse des bovidés par le BCG se montre absolument inoffensive et produit des effets nettement immunisants. ce qui permet de recommander instamment son application sur une très vaste échelle.*

**ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE
DES LÉSIONS
PRODUITES CHEZ LES COBAYES TUBERCULEUX
TRAITÉS PAR LE BCG**

(TROISIÈME MÉMOIRE)

par les D^{rs} LEVITAN et LOKHOFF (Léningrad).

*(Clinique thérapeutique du professeur Granström; chaires de
Microbiologie et d'Anatomie pathologique du Professeur Mois-
seiff; Académie militaire de Médecine de Léningrad.)*

Ce travail termine la première série de nos expériences relatives à l'influence des injections de BCG sur des animaux déjà infectés de tuberculose virulente.

Nous avons opéré sur un matériel provenant de 130 cobayes étudiés tant au point de vue anatomo-pathologique qu'au point de vue histologique. De même que pour les lapins, nous avons divisé notre lot en trois groupes.

Au premier groupe se rattache un lot de 12 cobayes d'un poids de 250 grammes à 500 grammes, qui ont servi à vérifier la virulence du vaccin BCG (les doses et méthodes employées sont indiquées dans la première partie de notre travail (*Ces Annales*, 46, 1931, p. 740).

Tous les animaux furent inoculés du vingt-neuvième au cent quatre-vingt-neuvième jour. Dans aucun cas, nous n'avons observé d'évolution du processus tuberculeux. Nous avons décrit les altérations *macroscopiques* dans le travail sus-indiqué. Quant aux animaux tués deux mois après l'inoculation, ils ne présentaient pas de modifications pathologiques des organes internes, sauf une hypertrophie de la rate et une certaine tuméfaction des ganglions lymphatiques.

A l'examen microscopique, les organes des cobayes ne pré-

sentaient d'altérations que chez ceux qui furent sacrifiés très tôt après l'inoculation et sous la forme de forts épaississements des cloisons alvéolaires pulmonaires, résultant de leur infiltration par des polyblastes et des lymphocytes, puis de tubercules à structure typique avec de petites cellules géantes, principalement dans les espaces sous-pleuraux, au niveau des vaisseaux et des bronches. Nous avons observé, en outre, des altérations de caractère pneumonique avec agglomération de gros polyblastes (« épithélium alvéolaire ») accompagnés parfois de leucocytes dans les alvéoles.

A partir du troisième mois après l'inoculation de BCG, on pouvait noter un commencement de modification fibreuse des tubercules.

Jamais nous n'avons observé de nécrose. Dans le foie, nous avons constamment trouvé de l'hyperplasie des cellules de Kuppfer et dans des cas isolés des tubercules miliaires. La rate et les ganglions lymphatiques présentaient toujours une hyperplasie notable de l'endothélium réticulé, avec augmentation du nombre des macrophages libres dans les sinus, et des phénomènes d'érythrophagie. Nous n'avons relevé qu'un seul cas d'altérations nécrotiques dans les ganglions lymphatiques péri-bronchiaux, où les foyers de nécrose étaient situés parmi les cellules diffuses et hyperplasiées du tissu endothélial réticulé.

Ainsi donc, les altérations observées chez les cobayes après des inoculations de doses variables de BCG présentaient toujours un caractère bénin avec tendance à la guérison spontanée, comme le professeur Calmette et beaucoup d'autres auteurs l'ont décrit.

Le deuxième groupe comprend un lot d'animaux pris comme témoins pour nos principales expériences. Au total, 29 cobayes pesant de 200 à 600 grammes qui furent infectés par des cultures virulentes (*T. humanus*) aux doses de 1/1.000 de milligramme à 2 milligrammes, principalement par voie intrapéritonéale et, dans quelques cas, par voie sous-cutanée. Tous ces animaux succombèrent après des temps variables.

Macroscopiquement, dans presque tous les cas, ils présentaient des altérations tuberculeuses manifestes. En règle générale, ces lésions portaient sur les ganglions lymphatiques et, le

plus souvent, sous la forme caséuse. Aux poumons il y avait soit des tubercules jaunes disséminés, soit de gros foyers de pneumonie caséuse. La rate, fortement hypertrophiée, était parsemée de tubercules ou bien de foyers nécrotiques envahissant tout l'organe. En règle générale, le foie était également lésé, le plus souvent bourré de foyers nécrotiques de différentes dimensions. Nous n'avons observé que quelques cas de modifications spécifiques dans les reins. Comme on pouvait s'y attendre, le mésentère, après inoculation par voie intrapéritonéale, présentait un processus caséux très net. De même, nous avons presque toujours observé des phénomènes de péritonite exsudative, sous forme séreuse ou séro-hémorragique. Plus rarement, nous avons rencontré des lésions des autres cavités séreuses : ainsi nous avons noté 4 cas de pleurésie aiguë, 2 cas de péricardite aiguë et 4 cas de pleurésie chronique confluyente.

En divisant tous nos animaux d'expériences en trois groupes d'après le degré de gravité du processus tuberculeux, nous avons obtenu les chiffres suivants : formes graves 7, gravité moyenne 13 cas, et 10 cas à formes légères.

Le *troisième groupe* comprend les animaux utilisés pour nos principales expériences, soit 79 cobayes pesant de 200 à 600 grammes infectés avec la culture virulente (*T. humanus*) aux doses de 1/1.000 de milligramme à 2 milligrammes, en partie par les voies sous-cutanée et intracardiaque, le plus grand nombre par voie intrapéritonéale, et traités ensuite par le BCG aux doses de 1/500 et 1/3.000 de milligramme par voie sous-cutanée répétées tous les quatorze jours.

Macroscopiquement, à l'autopsie, nous avons constaté des lésions tuberculeuses nettes, comme chez les animaux témoins; les altérations les plus profondes se voyaient aux poumons, au foie, à la rate, au mésentère et dans les ganglions lymphatiques, mais elles se différenciaient de celles du groupe témoin, en ce qu'il y avait assez souvent des lésions cirrhotiques du foie (avec ratatinement de l'organe) déjà visibles macroscopiquement par les bosselures de la surface. Dans 8 cas nous avons noté une cirrhose nette. Les ganglions lymphatiques présentaient des dépôts calcaires dans 10 cas, ce que nous n'avons pas observé dans le groupe témoin. Constamment, la

rate était plus fortement hypertrophiée que chez le groupe témoin. Les lésions des cavités séreuses étaient presque aussi fréquentes.

En répartissant ces animaux, comme ceux du groupe témoin, en trois groupes d'après le degré des lésions, nous avons noté : 20 formes graves, 39 moyennes et 20 légères. En comparant avec le groupe témoin, nous voyons que le degré des altérations est à peu de chose près le même.

Microscopiquement, les poumons des animaux témoins présentaient des lésions différentes, tant en ce qui concerne le développement du processus que le caractère de réaction des tissus. Les lésions les plus fréquentes se montraient sous forme de processus pneumoniques. La composition cellulaire de l'exsudat se présentait sous deux formes principales, assez souvent combinées entre elles. Le plus souvent, la pneumonie se montrait sous la forme caséuse typique (dans presque la moitié des cas). Lorsqu'il n'y avait pas d'altérations nécrotiques ou que celles-ci étaient peu accentuées, l'exsudat des alvéoles se composait presque exclusivement de cellules mononucléaires polygonales (« épithélium alvéolaire ») parmi lesquelles il n'était pas rare de rencontrer des cellules géantes polynucléaires. Les cloisons alvéolaires étaient en général nettement visibles, très épaissies et infiltrées de grosses cellules mononucléaires, comme dans l'exsudat des alvéoles. Nous avons observé une pneumonie semblable au moins dans le tiers des cas. L'autre forme de pneumonie, plus rare, se caractérisait surtout par une agglomération d'exsudat purulent dans les alvéoles. Ces formes de pneumonie se rencontraient exceptionnellement dans leur forme pure, mais le plus souvent combinées. Les lymphocytes de l'exsudat étaient presque toujours en état de dégénérescence. Nous avons toujours trouvé dans ces formes une grande quantité de bacilles.

Nous avons observé en outre, dans bien des cas, des altérations rappelant les tubercules, des cellules épithélioïdes et plus rarement des cellules lymphoïdes, localisées principalement dans le tissu conjonctif près des vaisseaux et des bronches, et représentant sans doute une modification des follicules lymphatiques. Une seule fois, nous avons trouvé une caverne dans le tissu pulmonaire. Quant au processus actif, sous forme de pro-

lifération du tissu conjonctif fibreux, nous l'avons noté deux fois, et très atténué.

En examinant sur coupes microscopiques les poumons des animaux traités, nous avons noté les mêmes processus morphologiques, avec prédominance des lésions pneumoniques. Cependant, si dans le groupe témoin il existait de la pneumonie caséuse dans près de la moitié des cas, chez les animaux traités celle-ci ne se présentait que dans 45 p. 100 des cas, tandis que chez 85 p. 100 on trouvait de la pneumonie avec exsudat à grosses cellules géantes. Quant aux pneumonies à caractères purulents, elles étaient bien moins fréquentes. Nous avons en outre relevé, chez ces mêmes animaux traités, deux fois moins de formations rappelant les tubercules et provenant des cellules épithélioïdes du tissu conjonctif près des vaisseaux et des bronches, deux fois seulement des nécroses. La formation de cavernes était trois fois plus fréquente que chez les animaux témoins. Les lésions actives, sous forme de prolifération du tissu conjonctif, observées deux fois seulement dans le groupe témoin, étaient beaucoup plus communes chez les animaux traités (jusqu'à 38 p. 100) et presque toujours nettement caractérisées, parfois avec cirrhose pulmonaire.

Les ganglions bronchiques étaient toujours atteints, généralement sous forme d'hyperplasie totale des cellules endothéliales réticulées, plus rarement sous forme de foyers limités, ressemblant à des tubercules. Presque toujours, tant chez les animaux témoins que chez les animaux traités, nous avons constaté une nécrose plus ou moins étendue des ganglions lymphatiques. La différence entre le groupe des témoins et celui des traités porte principalement sur les lésions secondaires des ganglions atteints, plutôt que sur le degré des lésions et sur les nécroses. Ainsi, les altérations fibreuses chez les animaux témoins se sont présentées 27 fois seulement et assez faiblement, tandis qu'après le traitement par le BCG nous avons noté de la fibrose des ganglions dans 67 p. 100 des cas, fibrose atteignant parfois une sclérose totale des ganglions.

Les dépôts calcaires dans les foyers nécrotiques étaient en proportion trois fois moindre chez les animaux témoins (6 p. 100 chez les témoins, 17 p. 100 chez les traités).

A l'examen microscopique, le foie des témoins et des animaux

traités présentait en principe les mêmes lésions. Dans la majorité des cas, il y avait une hyperplasie notable des cellules de Kuppfer, avec formation assez fréquente de cellules géantes polynucléaires. Les cellules hépatiques subissaient des altérations à foyers nécrotiques, mais nous n'avons pu différencier ni la quantité, ni la dimension de ces foyers nécrotiques par rapport au groupe des témoins et des vaccinés.

Les productions spécifiques tuberculeuses se présentaient sous deux aspects : dans le premier nous avons trouvé des tubercules disséminés dans le tissu hépatique, formés principalement de cellules épithélioïdes et de cellules géantes isolées et inconstantes, et dans le second cas, le plus fréquent, nous avons vu une prolifération diffuse des mêmes cellules, localisées sur le trajet des stratifications du tissu périportal, où elles provoquaient un fort épaississement, et dans tout le tissu hépatique. Parfois enfin nous avons noté une prolifération du tissu granuleux spécifique aux endroits cités plus haut. Ces proliférations, spécifiques et non spécifiques, étaient sans doute la cause des fibroses que nous avons observées chez 62 p. 100 des animaux témoins et chez 75 p. 100 des traités. La différence entre les deux groupes d'animaux résidait non seulement dans la fréquence des fibroses, mais encore dans leur degré. Chez les animaux témoins, le processus était habituellement peu marqué, tandis que chez les traités existait la plupart du temps une cirrhose nette (33 p. 100 chez le groupe des témoins, 3 p. 100 chez les traités). Comme d'habitude, allant de pair avec la cirrhose dans les proliférations du tissu conjonctif, nous avons observé beaucoup de canalicules biliaires de nouvelle formation.

Du côté de *la rate*, on notait les mêmes altérations chez les animaux témoins et chez les traités. Dans presque tous les cas, la structure de la rate était manifestement altérée. Les follicules étaient rarement nettement visibles. En règle générale, dans presque tous les cas, nous avons constaté une prolifération des cellules endothéliales réticulées qui, très souvent, remplaçaient complètement le tissu splénique et avaient l'apparence de champs entiers de cellules épithélioïdes, parmi lesquelles il y avait une plus ou moins grande quantité de cellules géantes polynucléaires. Plus la prolifération de ces cellules était grande

et moins visibles étaient les follicules. Nous avons plus rarement rencontré des formations ressemblant à des tubercules épithélioïdes restreints, situés au niveau des follicules. En comparant les deux groupes de témoins et de vaccinés, nous constatons que les processus hyperplasiques, en ce qui concerne les cellules endothéliales réticulées, sont beaucoup plus marqués dans le deuxième groupe (37 p. 100 d'envahissement total chez les témoins, 78 p. 100 chez les vaccinés).

Différence peu marquée dans les deux groupes pour les foyers de nécrose, tant au point de vue de la quantité qu'au point de vue de leur développement.

Les modifications fibreuses dans la rate s'observent rarement et à un degré très atténué.

En règle générale, *les reins* sont peu lésés; nous n'avons relevé que 3 cas, marqués par la présence de petits tubercules logés dans la profondeur du tissu cortical.

Chez tous les animaux infectés par voie intrapéritonéale nous avons observé, dans *le mésentère*, des amas de grosses cellules stratifiées, de forme arrondie, rappelant de gros tubercules, séparées par des couches de tissu conjonctif avec, la plupart du temps, de vastes lésions nécrotiques. Aucune différence entre les deux groupes n'a été notée.

CONCLUSIONS.

Nous basant sur les données fournies par notre matériel expérimental, nous devons conclure que les inoculations de BCG n'exercent pas d'action d'arrêt définitive sur le développement du processus tuberculeux déjà établi. Mais, prenant en considération ce fait que les animaux traités par le BCG vivent en moyenne deux fois plus que les animaux témoins (voir la première partie de notre travail), nous pouvons affirmer que les inoculations de BCG, dans les conditions de nos expériences, ralentissent le cours du processus.

Ce ralentissement se manifeste par une modification des réactions des tissus constatables au microscope. Ainsi, les formes de pneumonie caséuse ou purulente sont plus rares dans les poumons; elles sont remplacées par des formes « desquamantes ». Les formes chroniques des processus pulmo-

naires présentent fréquemment des lésions de cirrhose. De même, la cirrhose est caractéristique des manifestations spéciales de la tuberculose dans le foie chez les animaux traités. Sur la rate, l'influence du traitement se traduit par une réaction plus intense du système endothélial réticulé. Quant aux ganglions lymphatiques, selon la durée plus ou moins prolongée du processus, nous y avons observé des phénomènes de sclérose et de calcification.

FIÈVRE EXANTHÉMATIQUE INAPPARENTE DE L'HOMME TRANSMISE PAR *RHIPICEPHALUS SANGUINEUS*, VIRULENCE POUR LE SINGE ET LE COBAYE

par JEAN TROISIER et ROGER CATTAN,
avec la collaboration de M^{lle} SIFFERLEN.

Parmi les fièvres exanthématiques de l'homme, il en est une observée dans le midi de la France, en Tunisie, en Grèce, qui est consécutive à l'inoculation d'un virus par la Tique du chien (*Rhipicephalus sanguineus*). La démonstration expérimentale en a été donnée par Conseil et Durand qui ont provoqué chez l'homme une fièvre exanthématique typique par l'inoculation du produit de broyage des Tiques canines. Brumpt a refait la même expérience avec le même succès avec des *Rhipicephalus* prélevées à la fourrière de Marseille.

La transmission de l'homme à l'homme a été réalisée (Claude et Coste) ainsi que celle de l'homme au singe. Chez ce dernier, Durand a décrit une maladie expérimentale caractérisée par une fièvre temporaire après une dizaine de jours d'incubation. Le cobaye est considéré comme réfractaire. En se basant sur ce dernier caractère, ainsi que les réactions d'immunité croisées (Burnet et Olmer) on admet actuellement qu'il s'agit de deux maladies différentes, sans parler de l'agent d'inoculation qui diffère (le pou pour le typhus, *Rhipicephalus sanguineus* pour la fièvre exanthématique du littoral méditerranéen).

Reprenant récemment l'étude expérimentale de cette maladie, nous avons pu mettre en lumière un certain nombre de faits nouveaux qui viennent poser la question de la parenté des différents virus exanthématiques (1).

Voici tout d'abord l'exposé de quelques-unes de nos expériences.

(1) Jean TROISIER et Roger CATTAN, Fièvre exanthématique inapparente de l'homme provoquée par *Rhipicephalus sanguineus*. Sa virulence pour le singe et le cobaye.

C. R. Acad. des Sciences, 6 juil. 1931, p. 91. Note présentée par M. A. Calmette.

*
* *

Une soixantaine de tiques adultes, mâles et femelles sont prélevées dans la seconde et la troisième semaine d'avril 1931 sur un jeune chien, dans le département du Var, à 4 kilomètres de Saint-Tropez. Dans le Var, comme dans les Alpes-Maritimes et les Bouches-du-Rhône, on sait qu'il a été relevé un certain nombre de fièvres exanthématiques. Néanmoins dans la zone où les tiques ont été prélevées, aucun cas suspect n'a jamais été observé. D'ailleurs cette maladie est une maladie d'été et les tiques ont été ramassées après les pluies du printemps. D'autre part, le chien arrivait depuis huit jours de Paris et était en pleine santé.

Ces tiques sont ramenées à Paris, identifiées (1) comme des *Rhipicephalus sanguineus* ♂ et ♀, écrasées aseptiquement dans un mortier, avec du sable stérile, additionnées d'eau salée physiologique et centrifugées rapidement. La plus grande partie du liquide surnageant est injectée sous la peau d'un homme de soixante ans pseudo-bulbaire, justiciable de la pyrétothérapie (22 avril 1931).

Ce sujet, Ec..., supporta parfaitement l'inoculation qui ne provoqua ni douleurs, ni réaction inflammatoire, ni même le plus léger malaise. Sa température, très soigneusement suivie pendant trois mois, ne s'éleva pas au-dessus de 37°3 le soir, restant absolument telle qu'elle avait été avant l'injection ; sur sa peau on ne put déceler aucune éruption.

Cependant, cet homme présenta certainement une affection inapparente au sens que Ch. Nicolle a donné à ce mot.

Les preuves qui nous en furent données sont surabondantes :

1° Notre attention fut, tout d'abord, attirée par l'apparition dans le sérum de notre malade d'un pouvoir d'agglutination vis-à-vis du Protéus X 19.

La réaction de Weil-Félix fut suivie chez cet homme pendant quatre mois à partir du jour de l'inoculation. Nous avons employé deux souches de microbes (Metz et Syrie) obligeam-

(1) Nous remercions vivement M. le Pr Roubaud qui a bien voulu préciser la diagnose de nos tiques.

ment fournies par M. Legroux. Les réactions furent chaque fois pratiquées suivant les deux méthodes microscopiques et macroscopiques qui donnèrent des résultats concordants.

Chez Ec... la réaction absolument négative le 27 avril (cinq jours après l'injection) devient légèrement positive le quatorzième jour, 16 mai (1/150). Le 11 mai, elle atteint le taux de 1/250, puis elle s'abaisse au 1/100. Le 18 mai, le 23 mai, le 30 mai et le 5 juin elle est positive à ce taux. Le 6 juin, c'est à peine si l'on note quelques amas au 1/50. Il semble que la réaction va devenir complètement négative. Brusquement, le taux de l'agglutination s'élève au 1/250 le 30 juin et le 24 juillet. Par contre, le 27 octobre, le taux s'abaisse à 1/50.

Il est à noter qu'il doit être exceptionnel d'observer une telle persistance du pouvoir agglutinatif du sérum. Durand (1), qui a suivi la courbe de la réaction de Weil-Félix chez de nombreux malades observés à Tunis, note cependant que la réaction peut durer de un à trois mois, mais il ne signale pas dans le taux de cette réaction les ondulations que présente notre malade.

2° Le 9 mai on inocule un second sujet Cha... avec 20 cent. cubes du sang de Ec... Cet homme ne présenta, lui non plus, aucune maladie apparente, mais le 5 juin, vingt-huit jours après l'inoculation, la réaction de Weil-Félix fut positive au 1/200. Le 16 juin, elle était à nouveau négative.

Malgré le caractère éphémère de la réaction, il est probable que Cha... a été lui aussi atteint d'une maladie inapparente. En effet, nous verrons plus loin qu'un singe, inoculé dans les mêmes conditions que lui, présenta la plus belle maladie expérimentale que l'on puisse imaginer. La courbe de la réaction de Weil-Félix du singe est exactement superposable à celle de l'homme. Cependant le sang de Cha..., inoculé à 2 cobayes, ne provoqua chez eux aucun phénomène morbide.

Nous verrons plus loin qu'un troisième sujet (Fle...) a présenté également une infection inapparente analogue.

3° Une réaction d'agglutination ne suffit à justifier le mot de maladie inapparente. Une vaccination peut aussi bien en déterminer l'apparition. Aussi l'argument de beaucoup le plus

(1) DURAND, La fièvre boutonneuse en Tunisie. *Tunisie médicale*, décembre 1930.

important, le seul nécessaire et suffisant, est-il celui de la virulence du sang de Ec... vis-à-vis d'un singe inférieur dans la quinzaine qui suivit l'inoculation.

Nous allons voir maintenant quelles furent les modalités de cette maladie expérimentale du singe.

I. — EXPÉRIENCES SUR LES SINGES.

Le 9 mai, un *Cercopithecus patas* est inoculé avec 10 cent. cubes de sang de Ec... qui, quinze jours après l'injection du produit de broyage de 60 liques, ne présentait, comme seul stigmate de maladie, qu'une réaction de Weil-Félix positive au 1/150.

Deux jours après, le 11 mai, le même singe reçoit 20 cent. cubes du même sang. A la suite de ces inoculations, cet animal présenta une maladie expérimentale typique caractérisée par :

- 1° De la fièvre;
- 2° Un exanthème discret;
- 3° Une réaction de Weil-Félix positive dans le sang.

a) La température de notre singe oscillait avant l'inoculation très régulièrement autour de 38°. Elle s'abaissa tout d'abord légèrement jusqu'à 37°, puis le 21 mai, douze jours après la première inoculation, s'éleva brusquement à 39°3. Elle s'y maintint en plateau pendant trois jours, devint ensuite irrégulière, oscillant entre 37°4 et 38°6. Après un léger clocher à 39° le 10 et le 11 juin, elle se stabilisa enfin définitivement à partir du 12 juin aux environs de 38°.

Remarquons ici que la période d'incubation de douze jours qui précéda l'apparition de la fièvre fut marquée par une légère hypothermie. Nous avons constaté ce fait plusieurs fois aussi bien chez les singes que chez les cobayes.

b) Pendant l'évolution de cette petite fébricule on n'observa aucune altération de l'état général, ni de l'appétit du singe en expérience. Par contre, le 24, le 28 et le 31 mai, il présenta 3 poussées de taches exanthématiques sur les lèvres et les paupières. Peu nombreuses, elles furent éphémères et chacune d'elles disparut vingt-quatre à quarante-huit heures après son apparition. Il s'agissait de petites taches pourprées de 1 à 3 milli-

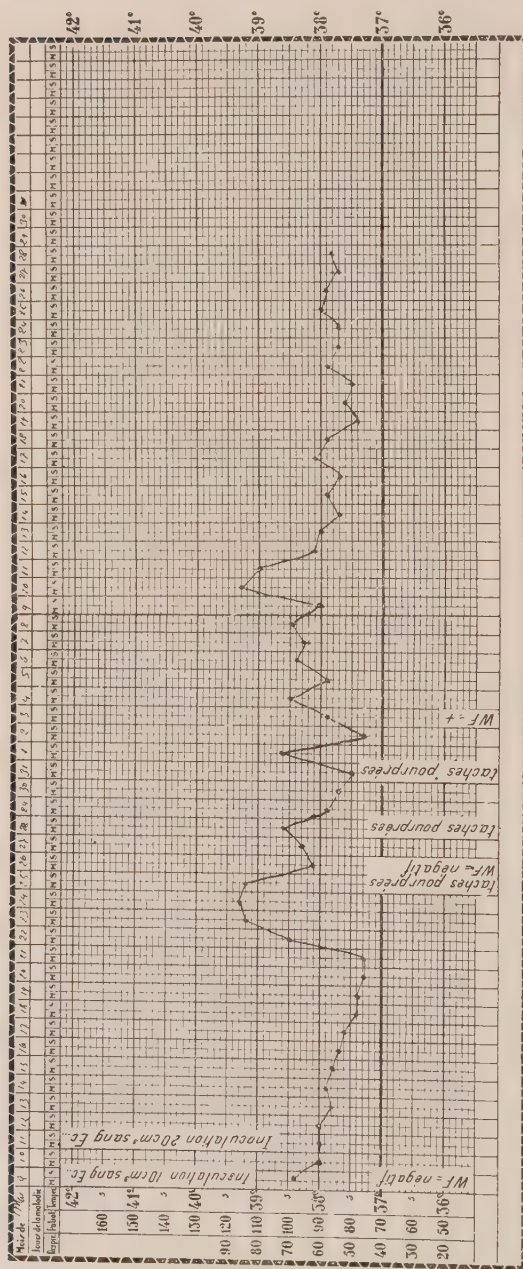


FIG. 1. — *Cercarial dermatitis*. Fièvre exanthématique typique après inoculation de sang humain.

mètres de diamètre, ovalaires, disparaissant incomplètement sous la pression du doigt. Ultérieurement, persistait une teinte ecchymotique pendant deux à trois jours.

c) Enfin, la réaction de Weil-Félix, négative les jours précédents, fut positive à 1/100 le 5 juin 1931, vingt-six jours après l'inoculation, mais elle ne dura pas.

A côté de la forme typique que nous venons de décrire, la maladie expérimentale du singe peut revêtir d'autres aspects :

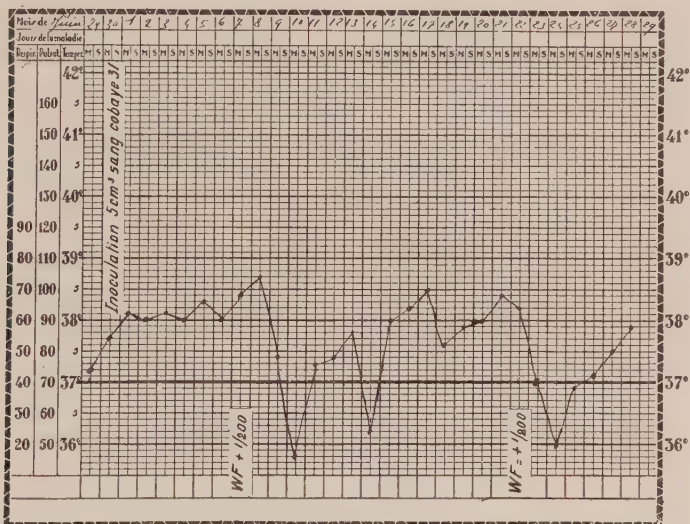


FIG. 2. — *Cynomolgus* 283. Crochets hypothermiques. Weil-Félix positif.

1° Un deuxième singe cynomolgus n° 186, inoculé avec le sang du Patas, présenta quatre jours après l'inoculation une fièvre irrégulière oscillant autour de 39°, alors qu'auparavant la température de ce singe était à peu près stable à 38°. La réaction de Weil-Félix resta négative.

2° Un autre de nos singes cynomolgus n° 171, inoculé avec le sang d'un cobaye malade, ne présenta pas de fièvre notable. C'est à peine si sa température s'éleva un jour à 38°9. Cependant, neuf jours après l'inoculation il présenta, sur la paupière gauche, une tache exactement semblable à celle que nous avons observée chez le *Cercopithecus patas*. Deux jours après la tache de l'œil gauche avait régressé, mais il y en avait une

autre sur la paupière droite, qui était apparue pendant la nuit. Nous l'enlevâmes par biopsie.

Le sang de ce singe fut inoculé d'une part à un cobaye qui présenta presque immédiatement une ondulation thermique et fut sacrifié et d'autre part à un sujet atteint d'idiotie congénitale (Fle...). Celui-ci ne présenta ni fièvre ni exanthème, mais la réaction de Weil-Félix fut chez lui nettement positive au 1/100 un mois et demi après l'inoculation. Cette réaction ne dura pas.

3° Un singe cynomolgus n° 283, inoculé également avec le sang d'un cobaye, ne présenta ni fièvre, ni exanthème, mais huit jours après l'inoculation sa réaction de Weil-Félix était positive au 1/200. Elle l'était encore au même taux quinze jours après. Malheureusement cette réaction n'avait pas été pratiquée avant l'inoculation, ce qui ôte à notre constatation un peu de sa valeur.

En outre, ce singe présenta une courbe thermique très déréglée avec, dix, quatorze et vingt-quatre jours après l'inoculation, une chute de température à 36°. Cette hypothermie paradoxale fut contrôlée chaque fois à plusieurs reprises. Nous n'osons conclure formellement qu'il faut lui attribuer la même valeur qu'aux ondulations hyperthermiques. Cet animal mourut quarante-cinq jours après l'inoculation ; nous trouvâmes un thrombus d'un petit vaisseau cérébral, une réaction lymphocytaire autour d'un vaisseau méningé et une vaste zone de périnéphrite lymphocytaire autour de trois vaisseaux thrombosés.

II. — EXPÉRIENCES SUR LES COBAYES.

a) En même temps que notre premier sujet Ec... recevait la presque totalité, soit 10 cent. cubes, du produit de broyage des tiques, un cobaye recevait 3 cent. cubes environ du même liquide. Il ne présenta aucun symptôme anormal sauf un seul et unique clocher fébrile à 39°3, qui se produisit le 9 mai, soit dix-sept jours après l'inoculation. Cette expérience fut considérée tout d'abord par nous comme négative.

b) Le sang de Ec... fut inoculé, en même temps qu'au *Cercopithecus patas*, à un cobaye n° 37. Cet animal reçut le 9 mai

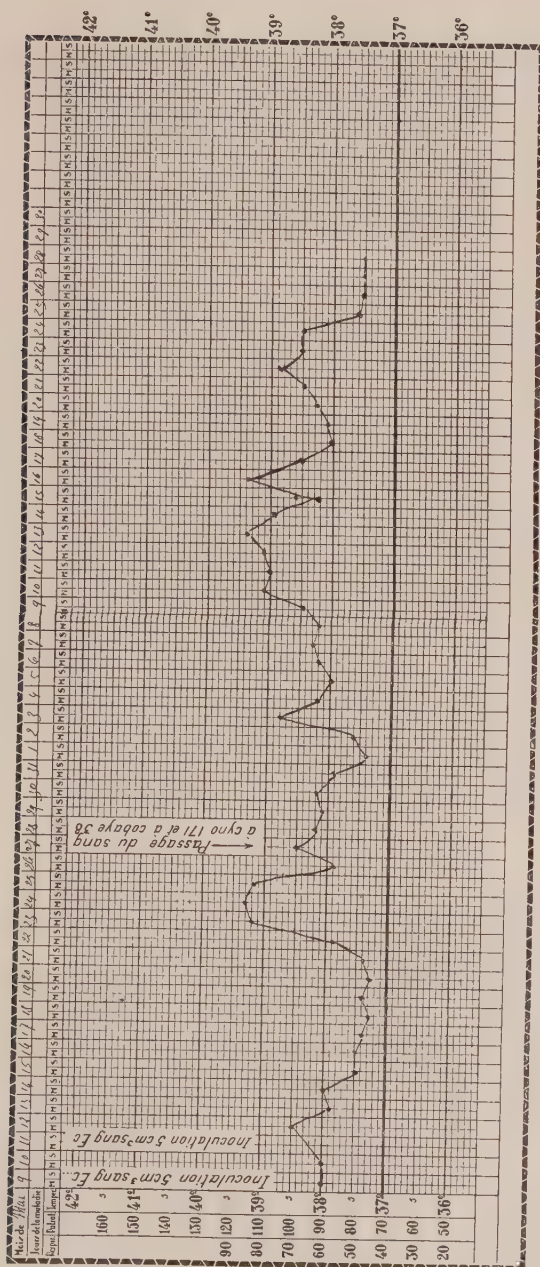


Fig. 3. — Cobaye 37 (Comparer avec la courbe de Patas p 496).

et le 11 mai 1931 5 cent. cubes de sang présumé virulent. La courbe que nous avons obtenue de cette façon se superpose exactement à celle du singe. La température commence d'abord par s'abaisser, puis s'élève sans être jamais plus haute ni plus basse que celle du singe. Elle présente les mêmes oscillations et la fièvre dura, à quelques jours près, le même temps.

La virulence du sang du cobaye, en période fébrile, nous fut prouvée par les résultats positifs que nous avons obtenus en

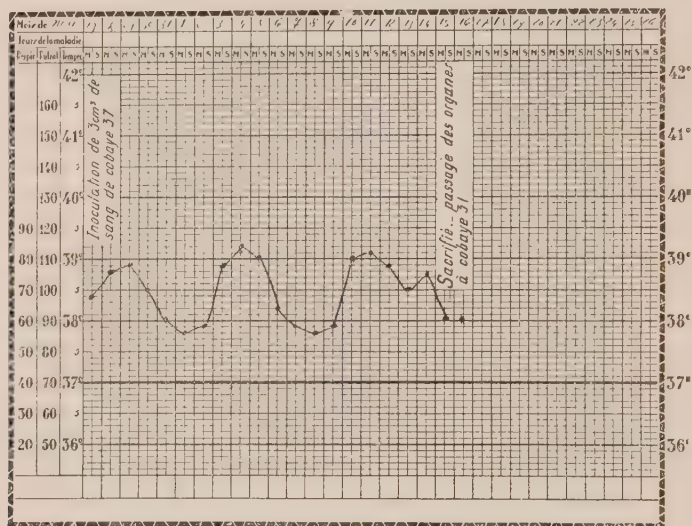


FIG. 4. — Cobaye 38.

l'inoculant au cynomolgus n° 171. C'est ce singe qui présenta un exanthème typique, sans fièvre notable.

Nos essais de passage de la maladie de cobaye à cobaye réussirent pleinement. Le sang du cobaye n° 37 provoque chez le cobaye n° 38 une série d'ondulations fébriles très curieuses qui ne ressemblent en rien aux courbes thermiques que nous avions enregistrées jusque-là. A l'acmé de la troisième de ces ondulations thermiques, cet animal fut sacrifié. Ses organes aseptiquement broyés furent injectés à un troisième cobaye n° 31, qui, lui, présenta une courbe thermique très voisine de celle du cobaye 37.

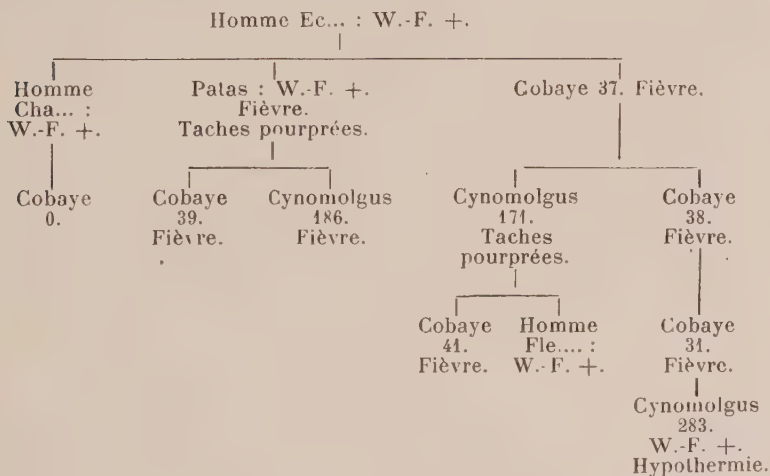
Le sang de ce deuxième cobaye fut inoculé, en période

fébrile, à un singe *Cynomolgus* n° 283. Celui-ci, nous l'avons déjà dit, ne présenta pas de fièvre. Il fit, au contraire, trois brusques chutes de température à 36°, mais la réaction de Weil-Félix fut positive chez lui au 1/200, huit jours et vingt-trois jours après l'inoculation. *

Notons que nos essais d'agglutination de *Proteus* X 19 par le sérum des cobayes ont toujours été négatifs.

* *

Nous reproduisons ici le tableau des différentes inoculations que nous avons pratiquées à partir du sang d'Ec... On y verra, nous semble-t-il, aisément, que la maladie est capable, tout comme le typhus exanthématique, d'être transmise de cobaye à cobaye. Il nous a même semblé, alors que pour les passages de singe à singe le virus s'éteint facilement, qu'il était plus facile de le conserver en le passant de cobaye à cobaye. Ce fait paraîtra tout à fait naturel aux savants qui pensent que le réservoir de virus de la fièvre exanthématique doit se trouver parmi les petits rongeurs.



* *

Nous n'avons, volontairement, fait mention que des faits qui nous ont paru les plus nets et les moins discutables. Nous en avons observé d'autres plus difficiles à interpréter. C'est ainsi

qu'un *Cynomolgus* n° 267, inoculé le 1^{er} juin avec du sang de Ec... prélevé ce jour-là, présenta une courbe fébrile prolongée semblable à celle du singe inoculé vingt-cinq jours plus tôt avec du sang de même provenance.

Comme le *Cynomolgus* n° 267 n'a pas présenté d'exanthème et que la réaction de Weil-Félix est obstinément restée négative, nous n'osons conclure que, un mois et sept jours après l'inoculation des tiques, le virus était encore présent dans le sang de Ec... Une telle conception cadrerait cependant assez bien avec la durée anormalement prolongée et les variations de la réaction de Weil-Félix chez ce sujet.

Elle expliquerait également la longue période d'asthénie que tous les auteurs ont observée à la suite de la fièvre exanthématique spontanée de l'homme.

*
* *

L'ensemble des faits expérimentaux que nous publions aujourd'hui permet de décrire la forme inapparente de la maladie chez l'homme. Cette fièvre exanthématique sans fièvre et sans exanthème est la réplique exacte du typhus inapparent de Ch. Nicolle. Elle s'accompagne d'une réaction de Weil-Félix positive.

L'argument décisif qui permet de décrire cette maladie inapparente est fourni par la virulence du sang de l'homme pour une espèce plus sensible, le singe.

Sur le singe, notre virus, passé par l'homme, a provoqué une maladie exanthématique typique, avec fièvre, taches pourprées et même réaction de Weil-Félix positive; il a provoqué aussi les formes frustes de la maladie: purement fébrile, purement exanthématique ou même totalement inapparente.

Il convient d'insister ici sur les lésions cutanées que nous avons observées sur le singe (*Cercopithecus patas* et *Macacus cynomolgus*). Cet exanthème, peut-être à cause de sa fugacité, n'a été, à notre connaissance, signalé par aucun des auteurs qui se sont occupés de la question.

L'exanthème doit être recherché à la face, au pourtour de l'orifice buccal et sur les paupières. Il s'agit de taches d'un rouge intense, pourpré, ne disparaissant qu'à demi à la pres-

sion, irrégulièrement ovalaires, d'un diamètre moyen de 2 millimètres, parfois plus petit, parfois légèrement plus élevé. Ces taches pourprées, d'apparition brutale, du soir au lendemain matin, durent environ deux à trois jours, et s'éteignent progressivement. On aperçoit alors à leur place pendant deux à trois

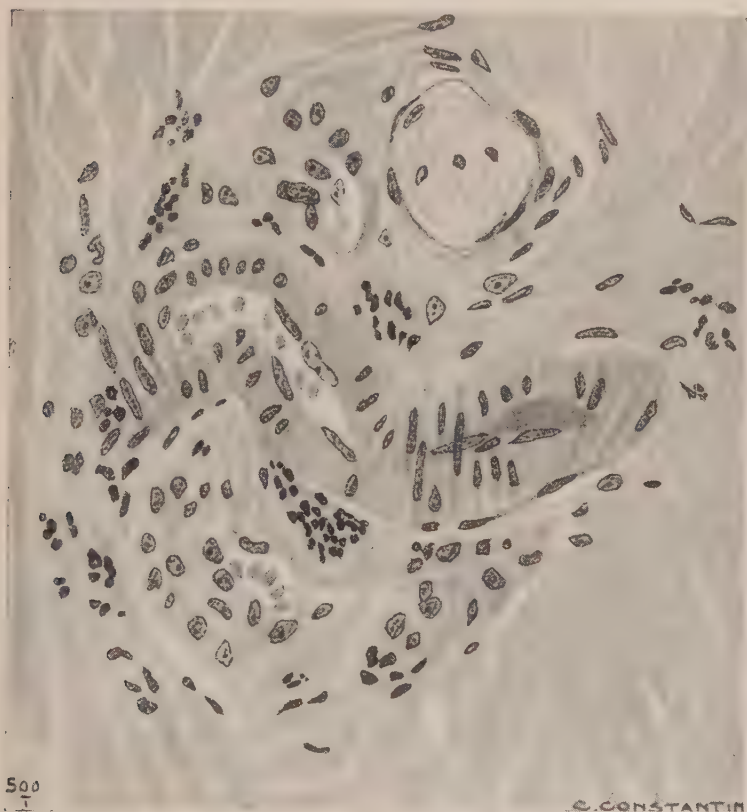


Fig. 5. — *Cynomolgus* 171. Biopsie d'une tache pourprée. Péricapillarite.

jours une légère teinte ecchymotique jaunâtre des téguments montrant bien qu'il y a eu plus qu'une vaso-dilatation capillaire.

L'examen histologique mène d'ailleurs à pareille conclusion. Sur la biopsie que nous avons pratiquée nous avons pu déceler d'intenses lésions vasculaires et péricapillaires dans la tache.

Les capillaires du derme et de l'hypoderme présentent des lésions d'endothélite indiscutable, avec tuméfaction des endo-

théliums, pouvant aboutir à des thrombus arrêtant complètement la circulation dans de petites veinules; les petites artérioles paraissent moins touchées.

Au pourtour des capillaires lésés se voient des infiltrations denses de leucocytes altérés surtout polynucléés formant de

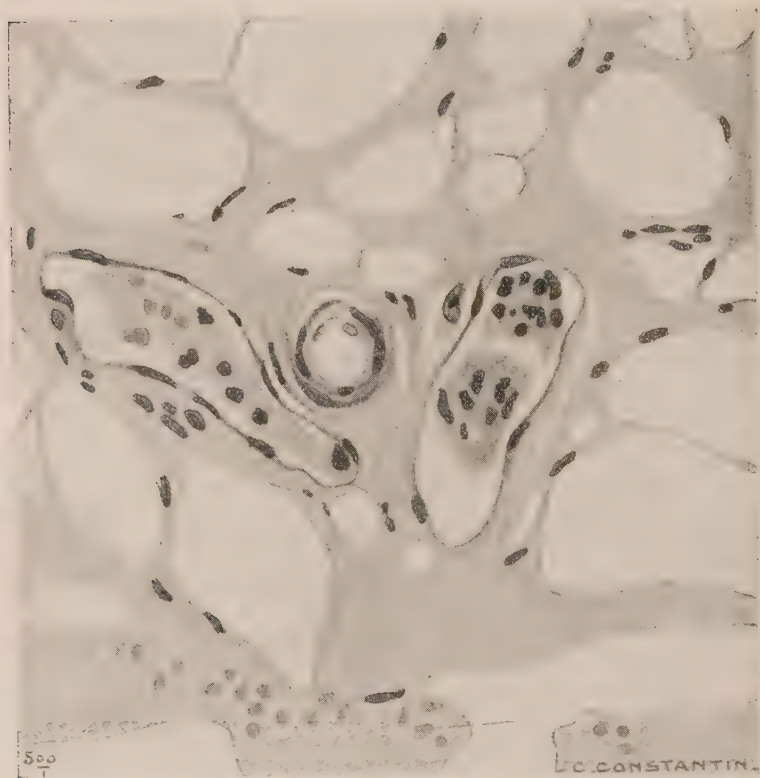


FIG. 6. — *Cynomolgus* 171. Biopsie d'une tache pourprée. Thrombo-phlébite.

véritables manchons périvasculaires. A distance, le derme ne présente pas d'infiltration leucocytaire. Seulement, çà et là, quelques hématies non loin des vaisseaux.

Ces lésions correspondent exactement à celles que Durand, Kruczinsky et Hohennadel ont trouvées sur la peau de l'homme au niveau des éléments éruptifs. Nous n'avons pu cependant identifier avec certitude, comme eux, des microorganismes du type des *Rickettsia*.

Enfin, nos expériences prouvent que le virus de la fièvre exanthématique peut passer sur le cobaye. La maladie du cobaye se limite à des modifications de tracé thermique quelquefois schématique. La fièvre du cobaye revêt le type de la fièvre du singe avec période hypothermique préalable ou bien elle revêt le type ondulatoire avec plusieurs poussées successives. La preuve de la virulence de la maladie est fournie par le passage au singe et à l'homme qui donne des taches pourprées (au singe seulement) et une réaction de Weil-Félix positive. Nous n'avons pu observer chez le cobaye ni érythème, ni grosses lésions viscérales sur les animaux sacrifiés. Nous avons remarqué sur quelques animaux de petits nodules lymphocytaires périvasculaires dans le foie et la surrénale et une fois une plaque de méningite lymphocytaire au contact d'un vaisseau.

Nos expériences fournissent ainsi une nouvelle preuve de la parenté du typhus et de la fièvre exanthématique du *Rhipicephalus*. On sait, en effet, que le virus du typhus est facilement transporté sur le cobaye et qu'il passe facilement de cobaye à cobaye.

Voilà donc trois caractères d'analogie expérimentale entre le typhus et la fièvre du littoral méditerranéen. Deux caractères, néanmoins, séparent encore les deux virus. L'un est lié à la transmission naturelle ou expérimentale, par le pou de corps pour le typhus, par la tique du chien pour la fièvre exanthématique. L'autre se déduit des expériences d'immunité croisée qui ne permettent pas, d'après Burnet, Durand et Olmer, d'identifier les deux virus. Ces deux caractères distinctifs légitiment-ils une différenciation absolue ?

Plazy, Marcandier et leurs collaborateurs viennent à leur tour d'élargir le problème en décrivant à Toulon une épidémie d'une maladie exanthématique bénigne sur un cuirassé (*Provence*) dépourvu de chien et de tiques de chien. Ils estiment leur maladie transmise par un ectoparasite du rat, car leurs malades n'ont pas de poux. Elle est transmissible au singe. Mais ils pensent, en raison justement d'expériences d'immunité croisée, que leur fièvre exanthématique n'est qu'une forme larvée du typhus exanthématique, normalement transmis par les poux.

Nous ne faisons que signaler ces faits, indépendants de la maladie transmise par *Rhipicephalus*, mais ils montrent une fois de plus combien il doit y avoir sur la terre de maladies exanthématiques, plus ou moins voisines. L'histoire de la maladie de Brill, du tabardillo du Texas, de la fièvre de Hone en Australie, de la fièvre pourprée des Montagnes-Rocheuses (transmise par une tique), de la fièvre fluviale du Japon montrait déjà le grand nombre de maladies exanthématiques, transmis sans doute par des parasites divers et conservés dans la nature par des réservoirs de virus différents.

La fièvre exanthématique, dite du littoral méditerranéen, véritable « *Typhus minor* », fait partie de ce grand groupe d'infections dont le typhus exanthématique, « *Typhus major* » pourrait-on dire, est le type le plus parfait et le plus dangereux pour l'espèce humaine.

L'intérêt de l'étude expérimentale que nous apportons aujourd'hui se tire également de l'origine extrahumaine de notre virus et de son innocuité pour l'homme. Il provient d'une campagne isolée du midi de la France, loin d'un centre urbain, à l'abri des grands mouvements interhumains. Il a été prélevé sur des tiques adultes de chiens, à un moment de l'année où la maladie humaine est inconnue, à la fin de la période hivernale (avril), fait également intéressant à noter pour la conservation du virus dans la nature. Ajoutons encore que ce virus provient d'une plaine humide, à quelques mètres au-dessus du niveau de la mer, au voisinage d'anciens marais salants.

Ce virus, d'origine extrahumaine, s'est montré entre nos mains, sur l'homme, d'une parfaite innocuité, même après passage sur le cobaye ou le singe. Les trois sujets que nous avons inoculés n'ont montré, en effet, qu'une infection inapparente, sans aucune modification appréciable de la santé. Il présente réellement les caractères d'un virus vaccinant, aussi peu nosogène que possible. La question se posera un jour de son utilisation pour la prévention des maladies exanthématiques.

CONCLUSIONS.

1° La fièvre exanthématique provoquée par *Rhipicephalus sanguineus* peut déterminer chez l'homme une infection inap-

parente, comparable à celle que Ch. Nicolle a décrite dans le typhus exanthématique;

2° Elle détermine chez le singe inférieur, soit une maladie typique (avec fièvre, éruption de taches pourprées, Weil-Félix positif), soit une maladie fruste, fébrile, exanthématique ou inapparente;

3° Elle ne provoque sur le cobaye qu'une maladie purement fébrile transmissible au singe et à l'homme;

4° Les lésions cutanées du singe sont identiques à celles de l'homme, même au point de vue histologique (thrombo-phlébites et infiltrats périvasculaires);

5° Le comportement de ce virus sur l'homme, le singe et le cobaye montre la parenté de la fièvre exanthématique provoquée par *Rhipicephalus sanguineus* avec le typhus exanthématique.

RECHERCHES SUR LE BÉRIBÉRI.

par P.-NOËL BERNARD.

I. — Évolution des théories étiologiques du béribéri.

Dès 1868, Leroy de Méricourt comprenait sous le nom de *béribéri* les formes cliniques multiples décrites, sous des noms différents, dans plusieurs régions du globe et considérait cette affection comme une entité morbide bien définie. Son étiologie est encore discutée à l'heure actuelle. Les causes les plus diverses ont été envisagées, physiques, chimiques, alimentaires, parasitaires, microbiennes. Trois conceptions restent en présence : les théories toxique, toxi-infectieuse et alimentaire. Elles évoluent parallèlement depuis cinquante ans, exprimant les aspects multiples et la complexité du problème qu'elles se proposent de résoudre.

1. Jusqu'en 1910 environ, le béribéri demeure dans le domaine de la pathologie exotique. Observé dans les pays où il est endémique, sous ses diverses formes cliniques, il paraît résulter d'une intoxication, probablement d'origine infectieuse, dont l'agent causal reste à déterminer. L'importance relative et la succession de ses symptômes, l'anatomie pathologique, sont exactement établies (1). Les données acquises sont traduites, en France, notamment par les définitions d'Hebrard (2) et de Jan-

(1) A citer principalement les travaux de Baelz, Scheube (1882), Miura (1888), Pekelharing et Winkler (1888), Grimm (1897), Van Gorkom (1897-1899), Hamilton Wright (1906), Jeanselme (1907), Hebrard (1910) et les recherches anatomo-pathologiques de Yamagiva (1899) et de Nagayo (1913).

Pour tous les auteurs cités sans références bibliographiques et pour la bibliographie si considérable du béribéri, qui ne saurait être reproduite dans ce mémoire, voir : 1° Edward B. Vedder. *Béribéri. Bibliographie*, p. 329 à 382, 1913, London ; 2° Lucie Randoïn et Henri Simonnet : *Les données et les inconnues du problème alimentaire*, t. 2 ; *La question des vitamines ; Index bibliographique*, p. 369 à 474, 1927, Paris ; 3° J. Schimazono, Tokio : *in Enzyklopedie der Klinischen Medizin. Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände*, Berlin, 1927 ; 4° *Tables du « Tropical Diseases Bulletin »*, London.

(2) HÉBRARD : Article « Béribéri », dans le *Traité de Pathologie exotique* de Ch. Grall et A. Clarac.

selme (1). « Maladie, dit Hébrard, endémique et à poussées épidémiques, de nature très probablement infectieuse et d'origine habituellement alimentaire. Elle est caractérisée dans sa forme aiguë par des troubles gastro-intestinaux, des œdèmes, des épanchements séreux, des troubles cardiaques et pulmonaires, *des symptômes plus tardifs de dégénérescence nerveuse*. Dans la forme chronique, les lésions de polynévrite dominent la scène. Les signes d'hydropisie et de polynévrite existent le plus souvent concurremment et donnent à la maladie sa physiologie spéciale et complète. » Janselme confirme et accentue ce point de vue. Il définit le Béribéri : « Une polynévrite infectieuse ou toxique, grave et souvent mortelle, qui règne à l'état endémo-épidémique dans plusieurs régions chaudes et même tempérées du globe. » Et il ajoute : « En somme, les notions étiologiques qui paraissent définitivement acquises sont les suivantes : 1° le béribéri est une maladie infectieuse ; 2° le microbe pathogène, encore inconnu (2), cultive de préférence sur les organismes débilités ; tout ce qui tend à accroître la résistance du terrain le rend réfractaire à cette infection ou lui permet de lutter victorieusement contre elle ; 3° l'évolution du béribéri se fait en deux actes : l'un, qui passe inaperçu, car il se traduit par un léger mouvement fébrile ; l'autre, seul évident, la polynévrite ; 4° l'agent pathogène, comme celui de la diphtérie, ne pénètre pas dans l'organisme. Il se greffe probablement sur un point de la muqueuse digestive (gorge ou intestin), où il distille sa toxine qui provoque la névrite. »

II. La théorie alimentaire, bien antérieure à l'hypothèse

(1) E. JANSELME : *Le Béribéri*, Encyclopédie des Aide-Mémoire Léauté.

(2) La spécificité des microbes isolés n'a été confirmée pour aucun d'entre eux.

Hématozoaires de Glogner, de Fajardo (1900), de Voorthuis (1898), protozoaire de l'urine de Hewlett et Korte (1907), Cocci de Pekelharing et Winkler (1888), Musso et Morelli (1893), Dangerfield (1905), Tsuzuki (1906), Ogata et Kokubo (1906), Salanoue (1906), bacilles de Lacerda (1883), Taylor (1885), Ogata (1886), Van Eecke (1887), Rost (1902), H. Wright (1906), Bréaudat (1910).

Baelz et Scheube, Ellis à Singapore (1898), Stanley à Shanghai (1902), Tetamore (1902), Koch en Nouvelle-Guinée, Hunter et Koch à Hongkong (1905), Braddon (1901), Simond (1900) et Métin (1903) en Indochine n'ont pas pu isoler de microbes du sang des béribériques.

Par la méthode de déviation du complément, De Haan et Grinjs en prenant comme antigène le liquide péricardique et les extraits d'organe, Shiga en utilisant le contenu de l'iléon des béribériques n'ont obtenu aucun résultat avec le sérum des malades.

d'une cause infectieuse dans l'étiologie du bérubéri, apportait à la même époque un résultat d'une très grande importance pratique.

Les observations fondamentales d'Eijkmann (1890-1896) sur les gallinacés, et les nombreux travaux qu'elles ont inspirés (1), conduisaient à la démonstration du rôle favorisant du riz blanchi, entièrement privé de ses enveloppes et de la propriété protectrice et curative du riz incomplètement décortiqué et du son, qui contient tous les éléments du grain de riz complet. L'application de ces notions à l'hygiène alimentaire des collectivités dans tous les pays (2) à endémicité bérubérique confirmait chez l'homme les conclusions expérimentales d'Eijkmann. Une méthode nouvelle de prophylaxie était, désormais, acquise.

Mais, des nombreuses hypothèses émises pour expliquer son mode d'action, aucune n'a prévalu jusqu'en 1910. Si certains auteurs limitaient au rôle nocif du riz l'étiologie du bérubéri, d'autres conciliaient les conclusions des deux théories alimentaire et infectieuse. Ils envisageaient l'intervention de trois facteurs associés : 1° une alimentation mal équilibrée en raison de l'excès des hydrates de carbone du riz, réalisant les conditions nécessaires au développement du germe bérubérigène inconnu ; 2° un agent infectieux cultivant dans un milieu gastro-intestinal favorable ; 3° des causes occasionnelles éventuelles, dépendant de la sensibilité de certaines races, des conditions de milieu et d'existence (Tsuzuki, Hébrard, Marchoux). Cette conception tenait compte de tous les faits essentiels antérieurement observés.

III. Eijkmann avait constaté que : 1° les poules nourries de riz complètement débarrassé de ses enveloppes présentaient, après trois à quatre semaines, une polynévrite et ne tardaient

(1) Vordermann, aux Indes Néerlandaises (1895), constate qu'il y a trois cents fois plus de bérubéri dans les prisons dont les détenus consomment du riz blanc que dans les établissements similaires où le riz incomplètement décortiqué est seul en usage. Braddon (1907), Flechter (1909), Fraser et Stanton (1907-1923) aux Etats Malais, Strong et Crowel, Weder et Clark aux Philippines, Bréaudat en Indochine (1909-1912) confirment ces résultats dans des expériences sur les animaux et sur l'homme.

(2) Ch. Grall (1904-1906), Thézé (1910), Bréaudat, Lalung Bonnaire et Denier (1912-1913), Gouzien (1912) en Indochine, Highet (1913) au Siam, Grieg à Calcutta, Mori et ses collaborateurs au Japon (1908), Heiser (1910) aux Philippines, les directions du Service de Santé de toutes les colonies françaises citées par Primet (1910) [*Bull. Soc. Pathologie Exotique*].

pas à succomber ; 2° les poules nourries avec le grain de riz, privé de son péricarpe mais revêtu de son tégument, se développaient normalement ; la substitution de ce même grain au riz complètement décortiqué guérissait les poules atteintes de polynévrite (1).

Grinjs, en 1901, montrait qu'il est possible de produire cette même polynévrite, en soumettant les poules à un régime de fèves, de légumes, de viande, et même de son de riz, à la condition de chauffer ces aliments à 120° pendant deux heures (2).

Ainsi, un régime répondant en apparence aux besoins physiologiques peut causer la maladie et la mort si, par l'action de la chaleur, on supprime certaines propriétés indispensables à la vie.

Deux ordres de recherches naissent de ces constatations. Les unes ont pour but de déterminer quelle est la substance sensible à l'action de la chaleur qui, dans les enveloppes du grain de riz, prévient et guérit la polynévrite. Les autres, d'établir l'identité de la polynévrite des oiseaux et du béribéri humain.

Dès 1910, l'étude du béribéri sort du domaine de la pathologie exotique. Elle peut être poursuivie, dans les laboratoires, en dehors des pays où il est endémique. En 1911, C. Funck extrait du son de riz une substance qui possède toutes les qualités préventives et curatives du grain de riz complet vis-à-vis de la polynévrite des oiseaux. Elle agit à doses infinitésimales. Il dénomme « vitamine » ce principe actif. En 1911-1912, il se rend compte qu'il existe tout un groupe de substances analogues indispensables à notre alimentation normale. Leur insuffisance ou leur absence provoquent des maladies de la nutrition, « les avitaminoses », que Weill et Mouriquand ont désignées sous le nom plus général de « maladies par carence ».

(1) Action nocive du riz. Altération du riz due au vieillissement, à l'humidité, aux moisissures (Maurer, Eijkmann, Van Dierem, Sakaki, Hase, M. Muira, Gimlette). Toxine sécrétée aux dépens du riz par un germe inconnu (Braddon), par un germe déterminé, *B. orizæ*, Kohlbrugge). Intoxication provoquée par une fermentation gastro-intestinale butyro-propionique due à un bacille sporulé entraînant la nécrose de la muqueuse, l'acidose, l'insuffisance des sécrétions glandulaires du tube digestif et une inanition partielle (Bréaudat).

(2) Rôle protecteur du son (Bréaudat, Fraser et Stanton, Strong et Crowel, et d'autres produits végétaux (*Phaseolus radiatus*, Grinjs, Hulshaff, Pol, Kiwiet de Jonge). Ils compensent la carence d'albumine (Matsuhata), de corps gras (Brémond, Laurent), de phosphore (Thésé, Shaumann, Chamberlain, Blomberg, Kilbourne, Greig), de nucléines (Shaumann).

Dès 1911, la première vitamine isolée devient la vitamine B ou antibériberique et la polynévrite aviaire qu'elle prévient et guérit « le bériberé expérimental ». La polynévrite étant le symptôme essentiel du bériberé expérimental, c'est elle qui retient le plus fortement l'attention dans le bériberé humain qui la réalise, en effet, avec la plus grande netteté, dans ses formes chroniques. Les caractères cliniques du bériberé aigu s'estompent, sont considérés comme le résultat de complications secondaires, attribuées parfois à des infections surajoutées. Le bériberé humain se définit « un syndrome de carence type » ou, mieux, « comme la plus haute manifestation, avec le scorbut, des troubles de carence » ; maladie à peu près exclusivement exotique, il révèle un domaine entièrement inconnu de la science de la nutrition. Il devient le point de départ d'un effort collectif vraiment extraordinaire qui accumule, en quelques années, une masse de faits expérimentaux. (L. Randoïn et H. Simonnet, *loco citato*.)

L'existence des vitamines n'était prouvée qu'à par les troubles pathologiques que leur absence provoque dans les organismes animaux. En 1926, Jansen et Donath (1) isolent la vitamine B, sous forme de chlorhydrate cristallisé. Une partie de ce sel, chimiquement bien défini, ajoutée à 500.000 parties de riz poli suffit à prévenir la polynévrite chez les oiseaux.

Mais les travaux entrepris pour préciser les analogies qui existent entre la maladie humaine et la maladie expérimentale ne tardent pas à faire apparaître les dissemblances qui persistent entre elles et à provoquer un retour aux observations des anciens cliniciens et aux théories toxique et toxi-infectieuse.

IV. Il n'est pas possible de reproduire ici la discussion de la théorie de l'avitaminose dans ses rapports avec le bériberé. Quels sont les faits essentiels ?

La vitamine B est un excitant de la sécrétion des glandes digestives et un régulateur du métabolisme des glucides. Elle est nécessaire, pour une raison indéterminée, aux fonctions de certaines cellules nerveuses. Son absence dans l'alimentation entraîne des troubles digestifs et une polynévrite. Par suite, la

(1) B. C. L. JANSEN et W. F. DONATH, On the insolation of the Antiberiberi Vitamin Koninke. Akad. van Wetenschappen, Amsterdam, 1926.

privation de vitamine B peut favoriser les troubles digestifs et nerveux du béribéri.

Suffit-elle à produire les lésions primordiales de cette affection? Symptômes, anatomie pathologique, évolution du béribéri et de l'avitaminose B des animaux de laboratoire, dénommée à tort « béribéri expérimental », présentent des différences qui portent sur les points essentiels.

Parmi les travaux si nombreux publiés sur ce sujet, les recherches de Mc Carrison (1) dans l'Inde anglaise jettent une vive lumière sur l'ensemble de la question.

R. Mc Carrison provoque un syndrome de polynévrite chez le pigeon sous l'influence des causes diverses :

1° Par inoculation de *B. suispestifer* à des pigeons sains; il obtient une polynévrite d'origine infectieuse sans autre cause déterminante ;

2° Par un régime absolument privé de vitamine B, il détermine la polynévrite des pigeons (*polyneuritis columbarum*); c'est le « béribéri expérimental » des laboratoires. Elle est caractérisée par un début insidieux et jamais foudroyant, par les symptômes cérébelleux, l'abaissement de la température, l'atrophie des viscères ;

3° Par l'action combinée de la carence en vitamine B et l'infection de *B. suispestifer*, il observe une polynévrite caractérisée par une évolution aiguë et foudroyante, par l'absence d'hypothermie et de symptômes cérébelleux, par l'hypertrophie et la congestion du foie, de la rate et des reins. Maladie beaucoup plus voisine du béribéri humain que l'avitaminose pure, mais non identique ;

4° Par un régime de riz incomplètement privé de vitamine B, fraîchement décortiqué et n'ayant subi aucune altération, il donne une polynévrite qui reproduit les caractéristiques du béribéri humain. Elle s'accompagne d'hypertrophie et de dégénérescence du cœur, d'œdème et d'épanchements dans les séreuses, de dégénérescence musculaire, de congestion chronique passive des viscères abdominaux, de congestion et d'ecchymoses de la partie supérieure du tube digestif.

(1) Robert Mc CARRISON, Studies in deficiency disease. *Oxford medical publications*, 1921; Beriberi Colonbarum. *Indian med. res. Memoirs supplementary series*, 1928, et nombreuses publications du même auteur (1914-1929).

Ce régime, capable de provoquer à la fois le béribéri humain et le véritable béribéri des pigeons, est caractérisé, non par l'absence de vitamine B (ou de son élément antinévritique) mais par une insuffisance de cette vitamine de 20 à 50 p. 100 au-dessous du minimum indispensable pour assurer un métabolisme normal.

L'étude clinique, histologique, statistique, qui porte sur 1.872 pigeons, montre que la cause de la maladie n'est pas « d'ordre négatif » par insuffisance de vitamine B, mais bien « d'ordre positif » par intervention d'un facteur toxique. Il conclut que les maladies de l'homme et du pigeon, consécutives au même régime, présentant les mêmes lésions histologiques, ont bien une étiologie commune.

Ce facteur toxique apparaît au cours du métabolisme troublé par l'insuffisance de vitamine B. Il est, en tout ou en partie, la cause des symptômes cliniques et des lésions pathologiques de la maladie.

Au cours des quinze dernières années, dans les pays d'endémicité béribérique, si la théorie de l'avitaminose absolue a des partisans irréductibles, beaucoup d'observateurs refusent de s'y rallier (1).

V. Cette réaction contre l'identification du béribéri humain à l'avitaminose par carence totale du facteur B des animaux de

(1) Voici quelques exemples :

Les médecins des Indes Néerlandaises, avec les travaux de De Langen, de Jansen et Donath, Fraser et Stanton aux Etats Malais, Weder, Chamberlain, Andrews aux Philippines, Schiga, Tayama, Tusiki, Ohmori, Shimazono au Japon, etc., affirment que le béribéri n'est rien autre qu'une maladie par carence de vitamine. B. William et Johnston aux Philippines (1915) l'attribuent à une action toxique produite dans l'organisme et Megaw (1923), dans l'Inde, à un produit toxique préexistant dans le riz altéré. Au Japon, T. Ogata, Kawakita, Kagoshima, Suzuki, Oka se prononcent dans le sens d'une intoxication due à un micro-organisme sécrétant une neurotoxine. En 1925, Fujinami conclut d'un résumé des travaux japonais sur le béribéri : « Des recherches ultérieures sont nécessaires. Qui peut dire que les théories de l'intoxication et de l'infection ont entièrement fait faillite ? » (*C. R. du Congrès de Médecine tropicale d'Extrême-Orient*, Toyo, 1925). Manaud au Siam (1912), Jojot au Cameroun (1916), Dubois et Corin, J. Wydooghe au Congo belge (1917), Jouveau-Dubreuilh en Chine (1921), Suldey au Gabon (1922), Marchoux (1918), Normet (1921) [*Bull. Soc. Path. Exot.*], M. Blanchard (1927) [*Sud Médical et Chirurgical Marseille*], J.-A. Sicard, H. Roger et L. Rimbaud (1917) [*Paris Médical*], apportent des observations défavorables à la théorie de l'avitaminose pure. Au Brésil, d'après Miguel Couto (1927), les médecins considèrent le béribéri comme une maladie infectieuse dont la vraie cause reste inconnue (Analyse dans *Bull. Office international d'Hygiène publique*).

laboratoire, et en faveur d'un agent toxique qui peut seul expliquer la symptomatologie et l'anatomie pathologique de la maladie de l'homme, est marquée par de nouvelles recherches sur l'existence d'un germe pathogène resté inconnu.

Lebredeo à Cuba (1916), Noël Bernard en Cochinchine (1921), J. E. Montes (1921) aux Philippines, Huch, W. Acton et R. W. Chopra dans les Indes anglaises (1925), S. Higuchi au Japon (1925), isolent des bacilles (1) qui appartiennent au même groupe *B. subtilis*, *B. mesentericus*, *B. megatherium*, *B. mycoides*.

En 1929, Matsumura [S.] (2), Kakinuma (G.), Kawas-hima, Tanikama (K.), Ochiai (S.), Miyata (R.), Fujisaki (K.), Kanao (R.), Noguchi (K.), Aoki (K.), Sato (T.), Ito (K.) et Suzuki (M.) isolent un germe voisin de *B. coli communis*.

VI. Après un demi-siècle de recherches, l'accord n'est pas fait sur l'étiologie du béribéri, tout au moins parmi ceux qui étudient la maladie humaine dans les pays où elle est endémique. Toute théorie qui n'associe pas les deux facteurs alimentaire et toxique, ne répond pas à la généralité des faits observés.

L'analyse des causes d'ordre alimentaire et l'isolement de la vitamine B ont conduit à des méthodes prophylactiques qui ont pour effet, en supprimant l'un des deux facteurs, d'atténuer dans une certaine mesure ou d'annihiler l'influence de l'autre. Le résultat pratique obtenu est de la plus haute importance. Mais les lésions d'ordre toxique caractéristiques du béribéri restent inexpliquées, ainsi que certains faits épidémiologiques.

Le facteur toxique provient-il des troubles du métabolisme? La réalité d'un tel phénomène n'est pas démontrée.

S'agit-il d'une toxine d'origine microbienne? Toutes les observations accumulées sont concordantes pour exclure l'existence d'une infection s'accompagnant de septicémie et de dispersion des germes dans les organes et les tissus. Par contre, un grand nombre de faits ont suggéré depuis fort longtemps

(1) Références bibliographiques, voir chapitre IV.

(2) MATSUMURA et autres, The etiology of Beriberi. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 1929 et *Rev. Med. Cirurg. do Brasil*, 1929.

l'hypothèse d'un ferment des substances alimentaires, élaborant, dans un milieu gastro-intestinal favorable, une toxine susceptible de se fixer électivement sur certains tissus. C'est dans ce sens que sont orientées les recherches qui vont être exposées.

II. — Le béribéri humain présente les caractères d'une toxi-infection.

Pour étudier le béribéri au point de vue étiologique, il ne suffit pas de l'observer en Europe sur des sujets exotiques transplantés, ou même dans les pays où il est endémique sur les cas chroniques qui s'accumulent, à l'hôpital, dans les salles d'incurables. Il est nécessaire d'avoir sous les yeux des collectivités dans lesquelles cette maladie frappe un grand nombre d'individus et revêt, dans un large tableau d'ensemble, les formes cliniques les plus diverses.

Le béribéri s'observe, en Indochine, sur des cas isolés sporadiques et sur les collectivités dans des conditions qui revêtent le caractère de véritables épidémies.

Les cas sporadiques entrent à l'hôpital, venant de localités différentes, ressortissant à des professions variées, arrivés à des stades divers mais presque toujours tardifs de la maladie. Ils se présentent à l'examen lorsque le syndrome de polynévrite périphérique est constitué, accompagné de symptômes variables, parmi lesquels un d'entre eux est prédominant (oedème, troubles cardio-pulmonaires, atrophie musculaire, cachexie). Le début de la maladie a passé inaperçu. De ces observations résulte la tendance à envisager le béribéri comme un état apyrétique, survenant sur des organismes débilités et revêtant des formes nettement différenciées : forme sèche paralytique, forme humide dans laquelle l'oedème domine, forme mixte subaiguë qui associe à des degrés divers les troubles des deux premières, forme chronique s'accompagnant d'atrophie musculaire et de cachexie, forme cardio-pulmonaire parfois foudroyante, forme à rechute

Cette division donne une image infidèle du béribéri. S'il est vrai que certains cas peuvent évoluer à peu près suivant l'une de ces formes, chacune d'elles ne caractérise que l'aspect clinique du moment limité pendant lequel le sujet est observé. En réalité, un même malade est susceptible de présenter successivement les diverses formes, ou simultanément plusieurs d'entre elles. C'est en considérant l'ensemble, l'enchaînement

des symptômes et non la prédominance momentanée de l'un d'eux que Hamilton Wright avait proposé la division clinique la plus rationnelle en formes aiguë, subaiguë, fruste et chronique (1).

Elles apparaissent, avec leur fréquence et leur gravité relatives, dans les collectivités où le béribéri éclate brusquement avec une allure épidémique. En voici deux exemples :

Dans une caserne, à Saïgon, trois groupes d'Annamites, habitant les mêmes locaux, ont la même alimentation suffisante, variée, surveillée. Deux d'entre eux ont un travail facile, le troisième est surmené par des travaux pénibles de terrassement. Le béribéri apparaît chez ce dernier. Sur une centaine d'hommes, 17 individus sont frappés : 3 présentent la forme aiguë et meurent en quelques jours ; 3 la forme subaiguë et après deux mois ils évoluent vers l'état chronique ; les 11 autres la forme fruste, suivie de guérison, depuis la parésie créant l'impossibilité momentanée de la station debout jusqu'à la simple gêne de la marche.

Autre exemple : Dans la partie la plus riche de la province de Tanan, en Cochinchine, le béribéri a sévi en 1927, parmi la population paysanne, frappant à la fois de riches propriétaires riziculteurs et des ouvriers agricoles, menant en toute liberté la vie des champs. On compte 300 cas sur 150.000 habitants. Au cours du mois de novembre un village a eu 53 cas dont 3 décès, un autre 15 cas dont 4 décès, un troisième 16 cas dont 2 décès, Parmi les malades hospitalisés, 5 fois le mari et la femme ont été atteints, 2 fois le père et le fils, 3 fois les deux frères. En même temps, dans un autre village, sur 30 maisons ou familles vivant de la même existence, consommant le même riz, préparé de la même façon, sept familles sont frappées. Dans chacune d'elles, quelques sujets restent indemnes.

Cette extension du béribéri, à Tanan, relatée par Nguyen-van-Khai (2), qui m'a permis d'en suivre, en 1927-1928, les phases principales, offre un grand intérêt au point de vue épidémiologique. La contagion familiale et de voisinage est évidente. La maladie a frappé les personnes aisées aussi bien que la classe pauvre. Tous les malades sont des cultivateurs, vivant librement, en plein air, dans la campagne et se nourrissant à leur guise. Ils ont, en général, de vingt à quarante-cinq ans. Pas d'enfants au-dessous de dix ans, pas d'adultes de cinquante à soixante ans. L'attention est retenue par le fait que ces cas de béribéri coïncident avec la multiplication des petites usines

(1) H. WRIGHT. An Inquiry into the Etiologie and Pathologie of Beriberi, 1905. A restument and exply to some criticims, 1906. *Journ. Trop. Med. and Hyg.* et autres publications, 1901-1906.

(2) NGUYEN-VAN-KHAI. Considérations sur l'épidémiologie du béribéri dans la province de Tanan en 1927. *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1929.

à décortiquer le riz, et la disparition progressive de la décortication journalière et familiale du paddy au pilon de bois. En 1925 et 1926, il y avait eu dans la province de Tanan 20 cas annuels de béribéri. Quelques usines existaient déjà. En 1927, elles s'élèvent au nombre de 24. Il se produit 334 cas de béribéri. En 1928, il y a 22 usines et 232 cas de béribéri, parmi lesquels des rechutes et des formes chroniques provenant des malades de l'année précédente. Pendant les six premiers mois de 1929, le nombre des usines reste stationnaire; l'usage du riz, blanchi mécaniquement, s'étend, et on n'observe que 22 cas nouveaux. Il n'y a donc pas de relation directe entre l'extension de la consommation du riz décortiqué mécaniquement et l'extension du béribéri. L'épidémie observée rentre dans le cadre de ces poussées brusques, connues dans tout l'Extrême-Orient, qui naissent et s'éteignent en pays d'endémicité, bien qu'aucune modification n'ait été apportée aux conditions d'existence des populations atteintes.

En 1928, on constate à Tanan, sur 127 malades hospitalisés, 10 décès foudroyants par la forme aiguë pernicieuse. Elle est la seule qui doit être retenue au point de vue des recherches étiologiques bien qu'elle soit la moins fréquente, la plus difficile à saisir au moment favorable. Lorsqu'elle se termine, en quelques jours, par la mort, elle montre l'existence des signes prémonitoires qui restent méconnus dans les états subaigus, frustes ou chroniques. Evolue-t-elle, par des alternatives diverses, vers l'état chronique, elle présente la synthèse des états observés fragmentairement dans les autres formes cliniques. Enfin, comme le montrait Scheube (1) dès 1882, elle atteint de préférence les sujets jeunes, les plus robustes et les mieux nourris. Cette particularité élimine de l'observation clinique et histo-pathologique les causes d'erreurs qui naissent de tares pathologiques multiples des sujets débilités.

*
* *

Quels sont les caractères de ce béribéri (2) aigu pernicieux?

(1) B. SCHEUBE. Die Krankheiten der warmen Linder, 1903.

(2) La bibliographie des publications des Instituts Pasteur d'Indochine de 1920 à 1930 est reproduite à la fin du Mémoire.

Un Annamite de vingt-cinq ans, bien constitué, bien nourri, d'une musculature supérieure à la normale, présente un embarras gastrique fébrile, avec langue étalée, épaissie, blanchâtre, dentelée par des encoches dentaires, inappétence et constipation opiniâtre. Il se plaint d'une grande lassitude, de courbature, de myalgie généralisée, d'insomnie persistante, signes communs à de nombreux états infectieux et qui laissent, tout d'abord, le diagnostic incertain.

La température s'élève à 38°-39° et parfois à 40°. Irrégulièrement rémittente, elle ne dure que quelques jours, jusqu'à l'amélioration brusque de l'état général ou à la mort.

Le pouls est rapide et s'accélère au moindre effort. Il peut atteindre 130 pulsations et au delà, traduisant l'irritabilité et l'instabilité cardiaques. Les mouvements respiratoires dépassent 30-40 à la minute. Palpitations et dyspnée s'accroissent jusqu'à l'angoisse précordiale. Rapidement le pouls, toujours rapide, devient mou, très dépressible, de plus en plus faible. Les lèvres et les extrémités sont cyanosées. Aux signes de la myocardite succède le tableau clinique des crises aiguës d'asthénie.

Les reins ne fonctionnent plus. Les urines diminuent jusqu'à 300 grammes et bien au-dessous, par vingt-quatre heures. Le taux des chlorures s'abaisse et devient même nul. L'albumine apparaît. La teneur en azote total est très faible. Les corps indoxyliques et le scatol se montrent en forte proportion. Ces troubles traduisent l'existence d'une néphrite parenchymateuse aiguë.

Une sensation de barre épigastrique apparaît d'abord légère, rapidement très aiguë. L'estomac d'une intolérance absolue rejette, mélangés de bile, tous les liquides qu'il reçoit.

Le malade, assis sur son lit, change sans cesse d'attitude, en proie à une sorte d'affolement. Il pousse des cris, les narines battantes, les yeux exorbités, le regard exprimant une anxiété extrême. Cependant, il conserve une conscience entière de son état et de ce qui se passe autour de lui.

À ce stade, qui, par la fièvre, l'altération profonde du cœur et des reins, revêt les caractères d'un état infectieux ou toxi-infectieux, il se peut que l'œdème soit à peine sensible à la face, légèrement bouffi, et aux malléoles. Parésies et paralysies ne sont pas encore perceptibles. Le réflexe rotulien est conservé et parfois exagéré. S'il peut arriver que l'œdème s'accroisse rapidement, les troubles sensitifs et moteurs restent très discrets. Ils ne sont nullement caractéristiques de la maladie en cours.

La mort survient dans l'espace de quelques heures à deux ou trois jours, parfois en une semaine et, dans ce dernier cas, après des alternances de rémission et de retour à l'état aigu. Le pouls de plus en plus rapide devient imperceptible, la dyspnée s'accroît, la cyanose s'accroît. Le malade meurt dans un état d'angoisse extrême.

Cependant, cette crise aiguë peut s'apaiser. Progressivement la dyspnée s'atténue, le cœur se calme, les fonctions rénales se rétablissent, les vomissements cessent. Une impression de détente profonde, de bien-être succède à l'angoisse première. Le malade recommence à s'alimenter spontanément. Mais il accuse des sensations de fourmillements, de crampes dans les membres inférieurs. S'il veut essayer de marcher, il s'effondre sur le sol. Les membres inférieurs sont paralysés.

La polynévrite s'est établie au moment de l'apparition de l'amélioration générale.

À partir de ce moment, le béribérique pourra évoluer vers la guérison, les

troubles moteurs disparaissant les derniers. Après quelques semaines d'une convalescence lente, une nouvelle crise peut l'emporter brusquement.

Fréquemment aussi, les symptômes cardio-pulmonaires disparus, l'alimentation devenue normale, les fonctions rénales améliorées, les troubles sensitivo-moteurs et les œdèmes s'établissent avec des alternatives diverses.

Au point de vue nerveux, c'est le syndrome commun aux polynévrites d'origine toxo-infectieuse. Les troubles sensitifs sont représentés subjectivement par les sensations de fourmillement, de picotements, de crampes, de réfrigération des membres, objectivement par des nappes d'hypoesthésie, correspondant aux territoires des nerfs atteints. Les troubles moteurs sont caractérisés par les paralysies symétriques complètes ou incomplètes, débutant par les membres inférieurs et remontant, dans les cas les plus sévères, aux muscles abdominaux et lombaires, puis aux membres supérieurs. Ces paralysies s'accompagnent d'un degré plus ou moins accentué, parfois extrême, d'atrophie musculaire. La paralysie laryngée, assez fréquente, contraste avec l'intégrité constante de la tonicité musculaire du cou, de la face et de la langue.

Les modifications des réflexes musculaires et cutanés sont précoces. L'abolition est la règle. Les sphincters de la vessie et du rectum conservent leur tonicité.

Dans la phase dite sèche, l'œdème discret reste limité à une infiltration circonscrite, parfois fugace, des régions sus-malléolaires, du dos du pied, des mains et de la face. Dans la forme humide, il présente un développement rapide quoique progressif. Localisé d'abord aux membres inférieurs, il ne tarde pas à envahir la face, le cou, l'abdomen et, en dernier lieu, les membres supérieurs. Au degré le plus élevé, il se produit un véritable anasarque.

Tous les sujets en cours de bérubéri présentent des troubles de la digestion et de l'élimination urinaire. Le chimisme gastrique est caractérisé par une hyperacidité de fermentation due à la production d'acide lactique et d'acides organiques et par la disparition de l'acide chlorhydrique libre, la diminution du chlore combiné. La constipation est la règle. L'albuminurie, très accentuée dans la forme aiguë, est très légère, à peine décelable dans les quatre cinquièmes des cas de moyenne gravité. Pas d'hématurie. Pas de pyurie. Pas de glycosurie. L'examen du sang montre, d'ailleurs, une hypoglycémie permanente. Mais le syndrome chlorurémique est constant, aussi bien dans le bérubéri sec que dans le bérubéri humide. Lorsque survient dans ce dernier cas une crise de diurèse, elle s'accompagne d'une débâcle chlorurée importante avec une perte de poids qui, dans certains cas, atteint de 10 à 15 kilogrammes. La rétention réapparaît aussitôt après. L'œdème est directement lié à la chlorurémie. L'azotémie n'existe que dans la période aiguë à l'approche de la mort. Il y a, dans tous les cas, une acidose manifeste.

Le liquide céphalo-rachidien présente dans la forme aiguë des caractères analogues aux anomalies constatées dans la diphtérie : une hyperalbuminose plus ou moins marquée et une hyperglycorrhagie constante, laquelle contraste, d'ailleurs, avec l'absence d'hyperglycémie. C'est la ponction lombaire qui montre l'existence d'une réaction méningée, laquelle ne se traduit par aucun signe clinique.

Ainsi pendant des mois se déroulera le tableau clinique de la maladie, devenue chronique, à laquelle le nom de « bérubéri » est parfois trop exclusivement réservé. Elle est la fin d'une évolution morbide, dont la période de début détermine tous les phénomènes ultérieurs.

On trouvera dans la 3^e partie de ce Mémoire le détail des *lésions histologiques*. Elles répondent, d'après J. Bablet, qui a bien voulu poursuivre cette étude, aux caractéristiques suivantes :

1^o Lésions irritatives, d'ordre toxique, de l'estomac, du duodénum, des reins, du myocarde (œdème, congestion, infiltration lymphocytaire, desquamation et nécrose épithéliales) ;

2^o Lésions congestives, apparemment passives, du foie, de la rate, du poumon, des glandes endocrines parfois accompagnées d'hémorragies ;

3^o Lésions dégénératives des plexus nerveux intracardiaques, surrénal, du pneumogastrique, du phrénique, accompagnées ou non d'altérations des cellules des noyaux bulbaires correspondants. Dans les cas subaigus ou chroniques, lésions dégénératives des nerfs périphériques commençant par les plus fines terminaisons intramusculaires et pouvant atteindre les cellules motrices des cornes antérieures de la moelle lombaire ou dorsale.

C'est avec raison que Hamilton Wright considérait dès 1906 cette *forme aiguë pernicieuse* comme le véritable béribéri, lequel rentre nettement, aux points de vue clinique et histologique, dans le cadre des maladies toxi-infectieuses. Les données acquises sur les affections bien étudiées de ce groupe permettent d'expliquer les formes cliniques du béribéri de caractère moins accusé.

Dans les cas frustes qui représentent l'extrême opposé, le malade porte sur pieds un embarras gastrique léger, avec constipation et malaises mal définis. Il s'alimente normalement. Il n'interrompt pas ses occupations. A défaut d'examen systématique, son état passe inaperçu, à moins que, sous l'influence d'un surmenage quelconque, la difficulté de la marche, l'apparition d'œdèmes et de parésies, la manifestation brutale d'une crise cardiopulmonaire ne le conduisent au médecin. Les cas frustes sont, pour le béribéri, l'équivalent des formes ambulatoires, apyrétiques, anormales, méconnaissables de la fièvre typhoïde, dont le diagnostic n'est fait que par les accidents foudroyants, hémorragies, les perforations intestinales, mort subite ou les surprises d'autopsies.

Tous les états intermédiaires existent entre la forme *aiguë* et la *forme fruste*.

Dans les cas de gravité moyenne, subaigus, les plus fréquents, l'embarras gastrique, accompagné de constipation, de malaise général, d'une température peu élevée, ne retient pas l'attention des indigènes. Le malade ne réclame des soins qu'au moment où la difficulté de la marche, la sensation de fourmillements musculaires, la tachycardie, la dyspnée d'effort, l'œdème, les parésies apportent une gêne à son activité normale.

Quelle que soit la forme de début, lorsque les troubles sensitivo moteurs ont apparu, ils peuvent rétrocéder lentement ou évoluer vers la paralysie avec amyotrophie. Dans ce dernier cas s'établit l'*état chronique* qui n'appartient pas en propre au béribéri, séquelle commune à toutes les polynévrites périphériques devenues incurables.

*
* *

Les observateurs qui, identifiant le béribéri humain à l'avitaminose expérimentale due à la carence totale de vitamine B, ont pris pour type du béribéri les formes chroniques ou de gravité moyenne considèrent comme caractéristique de cette affection l'absence de deux symptômes essentiels : la fièvre et l'albuminurie.

La fièvre — Grimm (1), le premier, en 1897, a appelé l'attention sur la fièvre dans le béribéri. « Au début, dit-il, se produit toujours une élévation thermique, sans frissons, qui est proportionnelle à l'intensité de l'affection. Elle ne dépasse pas quelques dixièmes de degrés dans les cas légers, atteint 39° à 40° dans les cas graves et oscille de 37°7 à 38°8 dans les cas moyens. Apparue avec les premiers symptômes, elle dure de un à sept jours, dans la plupart des cas de trois à cinq. Dès le début de la convalescence et dans les cas bénins, la température est normale alors que de graves manifestations de paralysie peuvent survenir ou ne pas se produire. »

Cette constatation a été confirmée en Indochine et en Chine. « A Canton, écrit Gauducheau (2) en 1910, l'affection débutait à peu près six fois sur dix par un embarras gastrique, fébrile ou non, avec constipation, puis la névrite s'installait aussitôt. Ni hématozoaires, ni spirilles, ni agglutinines typhiques dans le sang. Dans ces cas, la névrite paraissait bien être la conséquence d'une affection aiguë. Mais il n'a pas paru que les symptômes ultérieurs de la maladie fussent différents suivant le mode de début, aigu fébrile ou progressif et apyrétique. »

Dans une petite épidémie, chez des enfants de troupe en 1911, au Tonkin, Mouzels (3) constate « la marche nettement épidémique de l'affection, l'évolution de la maladie caractérisée par une période silencieuse d'invasion, à peine révélée par un léger mouvement fébrile et de la fatigue générale, bientôt suivie d'une deuxième période, celle-ci à symptômes manifestes, celle de polynévrites ».

« De tous les malades de l'épidémie de Camthiem (Cochinchine), écrivent R. Pons et E. Borel, en 1926, et en particulier de ceux ayant fait l'objet des observations citées (avec examens de laboratoire complets), nous concluons

(1) F. GRIMM, Ueber beriberi. *Klinische beobachtungen*, Berlin 1897.

(2) GAUDUCHEAU, Le béribéri dans le Sud de la Chine. *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1910.

(3) MOUZELS, cité par GOUZIEU. *Ann. Hyg. et Méd. Colon.*, 1912.

que la fièvre est un symptôme que l'on retrouve, dans plus de 90 p. 100 des cas, aux divers stades de l'évolution de la maladie. En effet, à côté de certaines fièvres parfaitement définies : paludisme, varioloïde, fièvre typhoïde, nous avons constaté le plus fréquemment l'existence d'une fièvre très variable dans ses modalités d'intensité et de durée, mais s'accompagnant toujours de phénomènes gastro-intestinaux (inappétence, état saburral des voies digestives, constipation). Cet ensemble donne un tableau clinique d'embaras gastro-intestinal des plus caractéristiques et est accompagné de myalgie, d'asthénie, de fourmillements plus ou moins étendus ».

« Au cours de l'épidémie de Tanan (Cochinchine), dit Nguyen-Van-Kai en 1929, il y a presque toujours eu de la fièvre au début de la maladie (Les examens de laboratoire effectués dans une dizaine de cas, à l'Institut Pasteur de Saïgon, ont éliminé toute hypothèse d'une infection intercurrente).

« Dans un travail d'une documentation remarquable, qui conclut d'ailleurs à l'identité du béribéri et de l'avitaminose, Shimazono (1) s'exprime ainsi : « Au sujet de la température dans le béribéri, les auteurs diffèrent d'avis. D'après nos propres observations, l'hyperthermie n'appartient pas en propre à cette entité morbide. C'est seulement dans le shoshin (forme aiguë) que la température monte jusqu'à 38° ou 39° au maximum... Grimm dit que le béribéri est constamment accompagné d'une ascension thermique plus ou moins élevée (37°-40°), qui est en rapport étroit avec l'intensité de la maladie et qui dure un septenaire, avec de petites oscillations. Cette affirmation n'a de valeur que pour la forme aiguë. Dans les formes chroniques, on observe parfois un mouvement fébrile à 37°5 environ, qui se rapporte, d'après notre pratique, à une complication tuberculeuse. »

Il suffit que l'existence de l'hyperthermie soit reconnue dans la forme aiguë pernicieuse pour que ce caractère commun à toutes les maladies infectieuses soit retenu dans l'évolution du béribéri.

Quels sont, en effet, les cas dans lesquels la fièvre n'existe pas ? Les cas de gravité moyenne, les plus fréquents, qui entrent à l'hôpital au moment où apparaissent les sensations de fourmillement, d'incoordination des mouvements, accompagnés ou non d'œdèmes, c'est-à-dire au moment où la polynévrite s'établit.

On sait que, au cours des maladies toxi-infectieuses, les polynévrites apparaissent au moment de la convalescence. Dans la diphtérie qui est, biologiquement et cliniquement, la mieux connue, les paralysies débutent généralement après la chute des fausses membranes, c'est-à-dire dans le cours de la deuxième semaine de la maladie. Ross et Bury, cités par

(1) J. SHIMAZONO (Tokyo), Béribéri. *Enzyklopoedie der Klinischen Medizin*, Berlin 1927.

Pitres et Vaillard (1), ont constaté, sur 115 observations qui ont été rigoureusement suivies, qu'elles sont survenues du troisième au septième jour, 15 fois; du huitième au quatorzième 80 fois; du quinzième au vingt et unième 15 fois; du vingt-deuxième au vingt-huitième, 3 fois. On connaît quelques rares observations où elles sont apparues quarante-cinq, soixante, soixante-neuf jours après la chute des fausses membranes.

Les angines diphtériques larvées, le plus souvent légères, fugaces et, pour cette raison, méconnues, peuvent être l'origine d'accidents toxiques graves.

L'apyrexie, dans les formes moyennes du béribéri, au moment de l'apparition des troubles sensitivo-moteurs, est donc conforme à toutes les notions acquises sur les maladies toxi-infectieuses. A cette période de son évolution, c'est la fièvre qui serait le phénomène anormal.

Puisque l'angine diphtérique larvée peut passer inaperçue, à plus forte raison un embarras gastrique fébrile léger peut-il échapper à l'observation des indigènes, mangeurs de riz, à digestion lente et atteints d'infestation vermineuse dans la proportion de 100 pour 100.

MANIFESTATIONS RÉNALES. — C'est une donnée devenue classique qu'il n'existe pas d'albuminurie au moment où le diagnostic de béribéri est porté chez les sujets apyrétiques, au début de la polyneurite.

Les analyses faites par J. Guillermin à Saigon établissent que dans la forme aiguë pernicieuse on constate toujours de l'oligurie, de l'albuminurie accompagnée de l'élimination de cylindres hyalins et granuleux.

Comme dans la diphtérie, l'albuminurie ne dure généralement que quelques jours chez les béribériques. Elle disparaît avec les accidents aigus, fait bien connu dans l'évolution de nombreuses maladies infectieuses. Il n'est pas surprenant qu'elle ne soit pas décelable au moment de l'apparition des troubles sensitivo-moteurs.

L'absence d'albumine ne saurait mettre en doute la possibi-

(1) PITRES et VAILLARD. *Maladies des nerfs périphériques et du sympathique*. Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique, 1924.

lité d'une toxi-infection à l'origine de la polynévrite béribérique. « Plusieurs cliniciens, disent Pitres et Vaillard (*lococitato*), au nombre desquels on peut citer Germain Sée, Bergeron, Empis, Bouchut, ont soutenu que l'albuminurie, très fréquente dans le cours de la diphtérie, était une condition formelle du développement des paralysies; mais Maingault, Sanne, Blache, Roger, etc... ont combattu cette opinion en rapportant un grand nombre d'observations où la paralysie était survenue chez des sujets, enfants ou adultes, dont les urines, examinées quotidiennement pendant toute la durée de la maladie, n'avaient présenté à aucun moment la moindre trace d'albumine. »

La caractéristique des troubles fonctionnels des reins dans le béribéri, c'est l'existence d'une néphrite parenchymateuse, d'ordre toxique, traduite par la prédominance d'un syndrome chlorurémique (1), avec tous les degrés d'hydratation des tissus depuis les infiltrations diffuses, profondes, inappréciables à l'œil et au toucher, jusqu'aux œdèmes sous-cutanés et à l'anasarque. Ces manifestations rénales sont communes à toutes les formes cliniques du béribéri. Elles constituent un des symptômes les plus importants dans le diagnostic différentiel entre cette affection et les divers états pathologiques avec lesquels elle peut être confondue.

*
* *

Au point de vue épidémiologique, clinique et anatomo-pathologique, le béribéri revêt donc les caractères d'une maladie toxi-infectieuse. C'est à l'ensemble de ces caractères que doit être réservé le nom de béribéri. Il est inexact de dire qu'il existe plusieurs béribéris dont la description qui précède ne serait qu'une forme particulière à certaines régions.

L'entité morbide bien définie qu'elle constitue n'exclut pas l'existence possible d'avitaminoses, d'œdèmes d'origines

(1) Constatation confirmée en France par Pagniez et Pasteur Vallery-Radot, Elimination chlorurée dans 2 cas de béribéri à forme œdémateuse. *Ann. de Méd.*, janvier 1917. Rétention chlorurée. Rôle de la névrite sur la localisation de l'œdème dans le tissu musculaire. — Noël Fiessinger et Léquyer, Béribéri hydropique à forme bénigne. Béribéri à forme aiguë mortelle. *Rev. path. comparée*, juillet 1917. Rétention chlorurée. Dans les cas mortels albuminurie légère. Azotémie. Anurie terminale. Lésions rénales. Myocardite. Intégrité du corps thyroïde. Surrénalite.

diverses, de polynévrites toxiques et de l'ankylostomiase. La confusion est possible dans les cas isolés, sporadiques. Lorsqu'une collectivité est frappée par le béribéri et qu'un certain nombre de cas se manifestent en même temps ou se succèdent rapidement, la symptomatologie et l'évolution de la maladie fixent le diagnostic.

III. — Béribéri humain et béribéri toxi-infectieux expérimental.

Les caractères cliniques et anatomo-pathologiques du béribéri humain, tel qu'il vient d'être décrit, peuvent être reproduits expérimentalement.

L'animal d'expérience est le porcelet de 6 à 10 kilogrammes de race indochinoise, le seul animal qui accepte le régime alimentaire, même le plus pauvre, de la population annamite et peut réaliser les conditions de milieu gastro-intestinal de l'homme.

L'agent infectieux est un microbe pour lequel le nom de *B. asthenogenes* a été proposé. Il appartient au genre « bacillus » et fait partie du groupe qui réunit les espèces *B. mesentericus*, *B. megatherium*, *B. mycoides*, ferments simples protéolytiques de la putréfaction alimentaire (Tissier). Il se trouve à l'état sporulé dans les substances alimentaires et notamment dans le riz. Il devient pathogène, en anaérobiose, dans le tube digestif dont il est un saprophyte. Il produit une toxine qui détermine les lésions histologiques de la maladie toxi-infectieuse expérimentale.

L'évolution de cette maladie permet de suivre le processus physio-pathologique de l'infection et de prendre cette observation pour fil conducteur dans l'étude du béribéri humain.

*
* *

B. asthenogenes a été isolé par hémoculture au cours de recherches poursuivies en 1949 en Cochinchine pour préciser la cause de certains états fébriles indéterminés. Son origine, son habitat dans le milieu extérieur ont été démontrés plus tard.

Les cas de fièvre indéterminée, dans lesquels sa présence a été observée dans le sang de l'homme, sont caractérisés par les symptômes suivants :

Début fébrile après quelques prodromes de céphalée, de lassitude, de nervosité anormale. Facies rouge, vultueux, avec congestion des conjonctives palpébrales et oculaires. Prédominance immédiate des phénomènes nerveux et gastro-intestinaux. Courbature et myalgie généralisée, sans douleurs articulaires. Insomnie rebelle très pénible, céphalée, inquiétude, parfois abattement et prostration d'aspect typhique. Langue saburrale, comme élargie, marquée d'encoches dentaires très nettes. Inappétence absolue. Constipation. Par exception, débâcles intestinales favorables à l'amélioration rapide de l'état général. Foie et rate normaux. Oligurie avec traces d'albumine et diminution très accusée des chlorures. Courbe thermique très variable. Dans la forme la plus bénigne, le malade n'interrompt pas ses occupations. Dans la forme grave, plateau pendant quatre à six jours de 38° à 41° avec chute, en quarante-huit heures, jusqu'à la normale. Au moment de la chute de la température, sédation brusque de la courbature et de la myalgie. Persistance d'une asthénie profonde pendant plusieurs jours. Dans la convalescence des cas graves, fléchissement des membres inférieurs, réflexes rotuliens diminués, ballottement du pied,

Au point de vue thérapeutique, fièvre non influencée par la médication quinique, amélioration sucrédant à la vacuité du tube digestif, aggravation par les bouillies de riz associées au régime lacté (1).

(1) Au cours de l'année 1919, l'attention a été appelée sur le grand nombre de malades entrant dans les hôpitaux de Saigon Cholon, atteints d'embarras gastriques indéterminés. L'enquête aussitôt entreprise a porté uniquement sur les fiévreux au moment de leur entrée à l'hôpital, pour lesquels un diagnostic clinique et bactériologique ne s'imposait pas immédiatement. Sur plusieurs centaines d'hémocultures, 212 prises dans les conditions les plus favorables ont été retenues. Le bacille typhique a été isolé 19 fois chez des Annamites et 4 fois chez des Européens, le colibacille 3 fois, le streptocoque 4 fois, le pyocyanique 1 fois, le coccobacille de la peste 2 fois. *B. asthenogenes* chez 61 Annamites et 31 Européens. En 1921-1922, le contrôle de cette première observation a donné sur 154 hémocultures le *B. typhique* 10 fois et *B. asthenogenes* 18 fois. En 1923-1924, l'enquête a porté uniquement sur les jeunes accouchées fiévreuses de la Maternité de Cholon. Sur 224 cas, 6 fois la fièvre était due au paludisme (hématozoaires dans le sang), 18 hémocultures ont donné un résultat positif; ont été isolés 6 fois le streptocoque, 1 fois le *B. typhique*, 9 fois le *B. asthenogenes* en culture pure, 2 fois le streptocoque et *B. asthenogenes* associés.

En 1922, plusieurs singes du Jardin Botanique étant morts dans un temps assez court, le dernier d'entre eux est autopsié au moment même de la mort. Il présentait une hyperémie du duodénum et de l'intestin grêle, un feutrage de *B. asthenogenes* sur la muqueuse et une dispersion du même germe dans les organes.

La même observation est faite sur 2 porcelets non inoculés dans les écuries de l'Institut Pasteur.

Le même microbe est retrouvé à l'état sporulé dans de nombreux échantillons de riz offerts à la consommation.

A. — MALADIE EXPÉRIMENTALE DU PORCELET.

EXPÉRIENCE. — Un lot de 12 porcelets de 6 à 10 kilogrammes, de race indochinoise, de petite taille, est alimenté pendant six jours avec deux repas quotidiens composés d'un mélange de riz et de viande, cuit vingt minutes à 100°, assaisonné d'une saumure de poisson non cuite, tel que le volume des hydrates de carbone représente environ huit fois le volume des substances protéiques. Le septième jour, six des animaux absorbent à la sonde œsophagienne un repas composé de deux jaunes d'œufs crus, de 50 à 100 cent. cubes de lait, de 200 à 400 cent. cubes d'eau de riz (par cuisson à 120° pendant vingt minutes) et de 10 à 20 cent. cubes d'une culture de douze heures anaérobie, de *B. asthenogenes*, selon la capacité stomacale du sujet. Une ration complémentaire de riz assaisonné de saumure de poisson est offerte aux animaux pour qu'ils complètent leur repas à satiété. A partir de ce moment les 6 porcelets infectés et les 6 porcelets témoins reçoivent la même alimentation, composée de riz et d'une petite quantité de viande et de légumes. 3 des témoins sont isolés. Les 3 autres témoins sont placés dans la même stalle cimentée que les 6 animaux infectés. On s'abstient de nettoyer (1) la stalle pendant quatre jours de façon à permettre que les animaux sains se souillent avec les déjections des 6 autres. Le plus souvent l'un d'entre eux — et parfois deux — contracteront la maladie par contact et il peut arriver que les animaux ainsi contaminés montrent une incubation plus courte et une évolution plus grave de la maladie. On prévient ainsi l'objection d'avoir fait ingérer aux 6 animaux infectés une dose trop massive de germes infectieux. Si les animaux sains sont séparés des animaux malades par une simple barrière à claire-voie ils échappent sûrement à la contagion.

A la suite du repas infectant la moitié ou le tiers des animaux contractent seuls la maladie.

On peut diviser les divers aspects de la maladie expérimentale en forme aiguë, forme subaiguë, forme fruste, forme chronique.

Forme aiguë. — Entre le quatrième et le cinquième jour après le repas infectant, l'animal devient triste; son poil se hérisse (poil piqué). La fièvre apparaît accompagnée de secousses musculaires. Il manifeste une agitation douloureuse, une vive appréhension d'être touché ou déplacé, une asthénie très accusée. Il ne dort plus. Il refuse toute alimentation. Il présente une constipation opiniâtre. Il prend alors l'attitude commune aux divers états douloureux du tube digestif : dos arrondi au lieu d'être creusé (rein voussé), cuisses en abduction, membres postérieurs fortement ramenés sous l'abdomen (position du rassemble), jarrets rapprochés, jambes divergentes, les pieds portés en dehors (jarrets clos). Il accuse une myalgie aiguë à la pression des masses musculaires.

(1) A partir du quatrième jour, les 9 porcelets sont placés dans les meilleures conditions hygiéniques : lavage quotidien au crésyl, exposition pendant plusieurs heures par jour au grand air, dans des enclos de terre battue où ils peuvent prendre de l'exercice en liberté. Stalles désinfectées tous les jours. Les expériences poursuivies sur des animaux maintenus dans des écuries obscures, en espace restreint, seraient entachées d'erreurs, les porcelets étant habitués, en Indochine, à vivre en liberté.



Bériberi infectieux expérimental.

Après trois ou quatre jours l'œdème apparaît, surtout accusé à la région sous-maxillaire et à la face.

Le premier symptôme de parésie est constitué par l'attitude plantigrade du pied postérieur, ongles écartés, substitués à l'attitude digitigrade. Il s'accompagne d'une asthénie musculaire du train postérieur. Si on le contraint à marcher ou à courir, l'animal se déplace, les membres ramassés, soudant les articulations dont le jeu est réduit au minimum. Il fléchit brusquement après quelques pas. Cette démarche contraste avec l'allure dégagée, souple, élastique des animaux sains témoins. A un degré plus avancé le pied ballotte; dans l'attitude debout il est complètement fléchi sur la jambe, le porcelet repose sur le cou-de-pied comme sur un moignon. Enfin les membres postérieurs cèdent. L'animal marche sur les genoux s'il s'agit des membres antérieurs; il traîne, inertes, les membres postérieurs. La station debout devient impossible. La voix se modifie. L'aphonie peut devenir totale. Jamais de parésie des muscles du cou et de la face.

L'embonpoint disparaît; les saillies osseuses s'accusent; les muqueuses pâlissent, la peau prend un aspect farineux.

Dans les formes les plus nettes, la fièvre a duré de quatre à six jours, oscillant de 40°5 à 42°, soit une hyperthermie de 1 à 2°, équivalant à 38°5-39° chez l'homme. Au moment où les paralysies apparaissent, la fièvre est tombée. La mort survient entre le sixième et le quinzième jour, après une crise de dyspnée, de tachycardie suivie de ralentissement du cœur à la période agonique. A ce moment il arrive qu'une diarrhée profuse succède à la consipation. Les urines rares montrent la présence d'albumine. La diminution accentuée des chlorures (moins de 0 gr. 20 par litre, dans un cas 0 gr. 11) s'accompagne de chlorurémie.

Forme subaiguë. — La maladie qui a débuté avec un caractère aigu présente une détente brusque. La fièvre tombe, l'appétit reparait, les fonctions digestives deviennent normales. Tantôt la guérison à peu près complète survient rapidement, l'attitude plantigrade du pied persistant la dernière. Cette forme reproduit la maladie naturelle de l'homme, la plus fréquente.

Tantôt l'état général s'améliore avec persistance de paralysie des membres inférieurs. Parfois, malgré le retour de l'appétit, l'animal reste cachectique. Il conserve une attitude vicieuse (rein voussé, position du rassemble, jarrets clos, reins soudés). Tout le système musculaire paraît atrophié, en particulier les muscles des lombes, le train postérieur traîne sur le sol. Toutes les formes intermédiaires entre une parésie légère et la parésie complète peuvent être observées.

Mais fréquemment cette évolution finale de la maladie succède à une maladie bénigne après deux ou trois jours de fièvre légère.

Forme fruste. — La symptomatologie peut être tellement fruste qu'elle passe inaperçue. Les variations de température n'excèdent pas les écarts de quelques dixièmes à 1° qu'il n'est pas rare d'observer chez les animaux sains. Brusquement un animal, trouvé normal une heure avant fléchit sur les 4 membres, sans altération de l'embonpoint et même de la vivacité naturelle. Cette paralysie peut apparaître du sixième au soixante-dixième jour de l'expérience. Elle peut disparaître insensiblement ou persister incurable.

Forme chronique — Des porcelets complètement paralysés du train postérieur, mais ayant repris, par ailleurs, un état de santé en apparence normal, ont été conservés plusieurs mois au laboratoire. Ils ont succombé à une rechute de la maladie sous sa forme aiguë.

La moitié ou le tiers des animaux contractent seuls la maladie. Un certain nombre de sujets résistent par le jeu naturel des défenses de l'organisme. Les troubles pathologiques sont de gravité très variable. Ils peuvent se limiter à un embarras gastrique fébrile accompagné de constipation, de myalgie, d'asthénie et de parésies passagères, lequel reproduit la maladie naturelle de l'homme. Ils peuvent entraîner la mort en quelques jours, ou l'apparition d'un syndrome de polynévrite qui rentre dans le cadre des polynévrites d'origine toxi-infectieuse.

B. — EMBARRAS GASTRIQUE FÉBRILE DE L'HOMME ET BÉRIBÉRI.

Ces formes graves existent-elles chez l'homme? Si cette hypothèse est fondée, il est vraisemblable qu'elles ne sont pas rattachées à une courte maladie fébrile passée inaperçue. En effet, le traitement hospitalier de l'embarras gastrique initial enrayer l'évolution ultérieure. Les sujets qui se présentent apyrétiques et atteints de troubles sensitivo-moteurs reconstituent mal l'histoire de leur maladie.

Au cours des années 1922, 1923, 1924, 1925, 30 cas de fièvre, au début desquels *B. asthenogenes* a été isolé par hémoculture, ont permis une observation assez prolongée.

I. — Un Chinois, particulièrement robuste, entre à l'hôpital avec tous les symptômes de la fièvre décrite précédemment. Isolement de *B. asthenogenes* par hémoculture. Après huit jours d'un état grave, une détente brusque se produit. Devenu apyrétique, mais conservant une asthénie profonde, le malade s'effondre sur le sol lorsqu'il veut se lever le dixième jour. Paralyse des membres inférieurs. Abolition du réflexe rotulien. Parésie des membres supérieurs. Œdème malléolaire et facial. Le diagnostic de béribéri est porté par le médecin traitant. Le malade sort de l'hôpital après plusieurs semaines, en voie de guérison.

II. — Une femme annamite entre à la Maternité pour accoucher. Elle reçoit tous les jours des pilules de son antinévrétique. Après trois jours, elle met au monde un enfant vivant. Les suites sont normales. Le cinquième jour après l'accouchement, elle présente une température de 37°5-38°. Isolement de *B. asthenogenes* par hémoculture. Inappétence. Constipation. Langue saburrale à encoches dentaires accusées. Fourmillements dans les membres inférieurs. Du sixième au onzième jour, la température oscille de 38° à 39°5. Parésie des membres inférieurs et supérieurs. Tachycardie. Barre épigastrique. Myalgie. Bouffissure de la face. Zones d'hypoesthésie aux jambes et aux bras. La crise cardio-pulmonaire s'installe le dixième jour. Mort le onzième jour. Cas de béribéri *post partum*.

III. — Un prisonnier annamite entre à l'hôpital après deux jours de malaise. Température : 38°. Isolement de *B. asthenogenes* par hémoculture. Symptômes généraux de l'embarras gastrique fébrile décrit plus haut. Au quatrième jour, bouffissure de la face, œdème d'abord léger, puis rapidement envahissement des deux membres inférieurs. Fourmillements, parésie suivie de paralysie progressive et ascendante des membres inférieurs, puis des membres supérieurs, partant des extrémités pour atteindre la racine des membres. Impossibilité de déplacement sur le plan du lit, et des mouvements des bras pour manger. Aphonie. Après quelques jours tous les symptômes s'atténuent, la paralysie des membres inférieurs persiste. Le malade reste trois mois à l'hôpital revêtant tantôt l'aspect du béribéri sec, tantôt du béribéri humide jusqu'au moment où il est emporté par une crise cardio-pulmonaire. Cas de béribéri complet.

IV. — Un cultivateur annamite, de forte constitution, âgé de vingt-trois ans, à la suite d'un embarras gastrique léger, au cours duquel *B. asthenogenes* a été isolé, ressent une fatigue croissante, puis des fourmillements dans les extrémités. Vomissements sans fièvre constatée. Quelques jours plus tard la marche devient difficile. Le malade traîne ainsi deux semaines. A ce moment, aux membres supérieurs, diminution de la force musculaire. Démarche pénible et lente. Elle s'exécute par la flexion et l'extension de la cuisse sur le tronc, la jambe restant inerte et son extension sur la cuisse étant impossible. Zones d'hypoesthésie en manchette aux poignets et aux membres inférieurs. Sensibilité abolie à la face plantaire des deux pieds. Myalgie des deux mollets. Réflexes rotuliens abolis. Léger œdème de la face et des malléoles. Cas de béribéri subaigu avec troubles chroniques de la motricité.

V. — Un prisonnier métis sino-annamite jeune et robuste est examiné à la prison atteint d'embarras gastrique bénin. Température : 38°. Isolement de *B. asthenogenes* par hémoculture. Envoyé à l'hôpital, il ressort, considéré comme guéri quelques jours après, malgré ses protestations. Au cours de la semaine, il se plaint de fourmillements, de lourdeur dans les membres inférieurs. Renvoyé à l'hôpital, il ressort presque aussitôt, considéré comme simulateur. Il y revient à nouveau la semaine suivante et doit faire, pour des formalités judiciaires, 5 kilomètres à pied par une journée exceptionnellement chaude. Le soir, il accuse de la dyspnée, de la tachycardie, la sensation de barre épigastrique. Il meurt le lendemain soir en crise cardio-pulmonaire aiguë. Cas de béribéri fruste subitement aggravé.

VI. — Sur les 25 autres malades, 2 cas de béribéri *post partum* ont été soustraits à l'observation quelques heures avant la mort probable, deux prisonniers sont morts avec tous les symptômes et les lésions macroscopiques du béribéri aigu. Dans l'un des cas, les prélèvements bactériologiques effectués sur le cadavre au moment de la mort ont permis d'isoler le microbe dans le foie et la rate et de le retrouver par frottis très abondant dans le mucus qui tapissait l'estomac, le duodénum et le jéjunum. Trois sujets atteints de paralysie des membres inférieurs ont été perdus de vue.

Les 18 malades restants ont rapidement guéri d'un état fébrile sans gravité et sans séquelles connues.

En résumé, l'état gastro-intestinal fébrile, caractérisé par l'isolement de ce germe en hémoculture, a été suivi dans un certain nombre de cas de l'apparition des symptômes plus

graves observés dans la maladie expérimentale du porcelet. Ces symptômes reproduisaient les divers aspects du béribéri humain.

Au cours de l'épidémie de Tanan, en 1927, sur huit béribériques, à des stades différents de la période fébrile, *B. asthenogenes* a été isolé deux fois. Une centaine d'hémocultures pratiquées sur des béribériques apyrétiques n'ont jamais donné de résultat positif. Au moment d'une rechute fébrile, le même germe a été isolé chez cinq d'entre eux.

On n'isole donc pas le microbe en dehors de la période fébrile et il n'existe pas de septicémie permanente même dans cette phase. Était-il possible d'expliquer et de coordonner ces premiers résultats par l'étude comparée de l'anatomie et de la physiologie pathologiques dans la maladie expérimentale de l'animal et dans le béribéri humain?

C. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU BÉRIBÉRI HUMAIN
ET DE LA MALADIE EXPÉRIMENTALE DU PORCELET.
(En collaboration avec J. Bablet,)

B. asthenogenes produit une toxine dont les caractères seront exposés plus loin. Quel que soit le matériel employé dans l'expérimentation, microbe ou toxine, la maladie qui en résulte présente des symptômes aigus et des lésions tout à fait comparables. Seule varie, avec la sévérité de l'épreuve, l'intensité des lésions dont la nature et la localisation ne changent pas.

Si cette maladie expérimentale revêt les divers aspects cliniques du béribéri, elle reproduit avec plus de netteté encore ses lésions anatomo-pathologiques. Il convient de préciser avec Shimazono que « les lésions vraiment typiques du béribéri doivent être recherchées chez les malades morts de « Shoshin », c'est-à-dire en crise aiguë avec troubles circulatoires intenses ». C'est d'ailleurs cette forme aiguë pernicieuse, observée chez des sujets sains et robustes, qui a été décrite dans le chapitre précédent comme la seule base solide de recherches étiologiques.

Cette étude anatomo-pathologique a porté sur dix-huit cadavres de béribériques et une dizaine de porcelets. Les prélèvements ont été pratiqués immédiatement après la mort.

Pour éviter les répétitions, nous avons groupé dans une

même description (1) les altérations histologiques communes à



FIG. 1. — Duodénum (homme béribérique). Décapage de la muqueuse. Infiltration lymphocytaire des espaces interglandulaires. Ectasie capillaire. Gross. : 70/1 et 500/1.

(1) P.-Noël BERNARD et J. BABLI T. 1^o Lésions histologiques des organes dans le béribéri humain; 2^o Lésions histologiques dans le béribéri infectieux expérimental. *C. R. Société de Biologie*, 92, 1925.

l'homme et à l'animal, mentionnant, le cas échéant, les différences que peuvent présenter les deux affections. Elles sont caractérisées essentiellement par trois groupes de lésions : gastro-duodénales, cardiaques, rénales.

LÉSIONS GASTRO-DUODÉNALES. — La gastro-duodénite est le

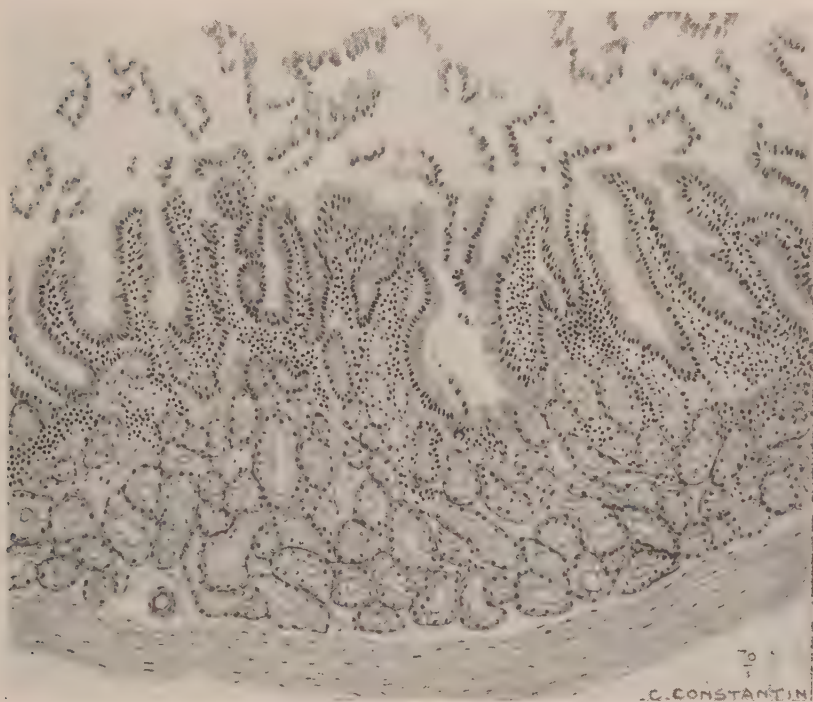


Fig. 2. — Duodénum (lapin). Injection intraveineuse de toxine. Muqueuse abrasée. Infiltration lymphocytaire des espaces interglandulaires. Congestion. Gross. : 70/1.

plus souvent très aiguë. Généralement vide d'aliments et contenant de la bile, l'estomac montre une muqueuse hyperémiee de façon diffuse, parfois de couleur écarlate et piquetée de taches hémorragiques. Des ulcérations de petites dimensions et peu profondes sont visibles fréquemment au niveau du bas fond où la congestion est plus marquée. A la coupe, les parois sont épaissies mais non indurées. La région pylorique et le duodénum participent à cette hyperémie ainsi que deux ou trois

anes jéjunales. Les lésions ecchymotiques ou ulcéreuses ne sont pas rares. Par contre, l'iléon et le gros intestin ne présentent pas d'altérations macroscopiques. Les ganglions mésentériques sont toujours hypertrophiés, surtout dans la zone gastro-duodénale.

Au microscope, les parois de l'estomac sont nettement épaissies au niveau

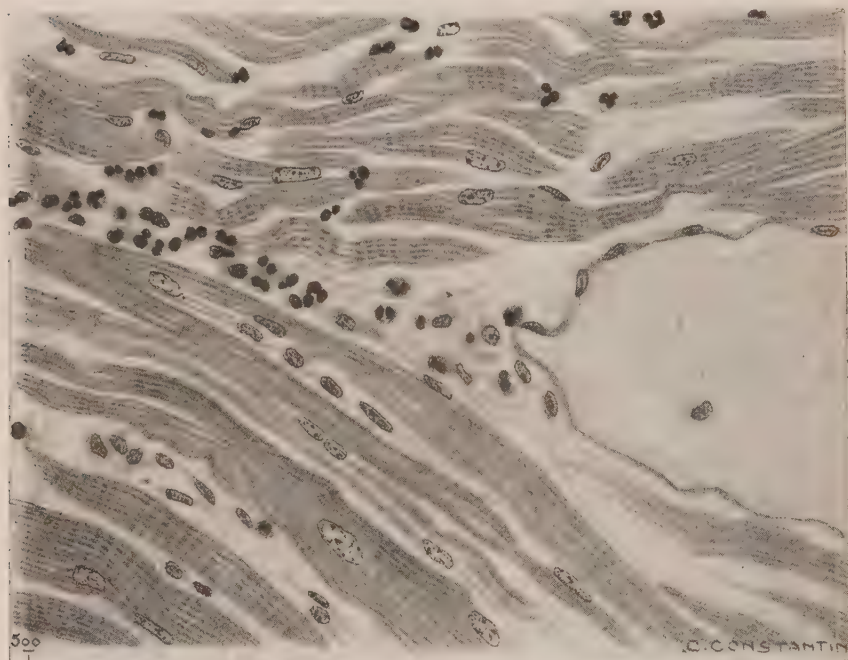


FIG. 3. — Myocarde (homme bérabérique). Ectasie capillaire. Leucopédèse. Atrophie hyperplasmique des fibres myocardiques. Quelques fibres myocardiques ont perdu la striation transversale. Gross. : 500/1.

de la sous-muqueuse. L'épithélium gastrique a disparu à peu près complètement, faisant place à un magma nécrotique où aucune différenciation histologique n'est possible. L'ectasie vasculaire et l'infiltration lymphocytaire, très marquées au niveau du chorion, intéressent aussi les espaces interglandulaires et la couche musculaire. Pas de dégénérescence cellulaire des épithéliums sécréteurs, des plexus nerveux ou des éléments contractiles. De petites ulcérations ne dépassant pas la profondeur de la sous-muqueuse siègent de préférence au bas-fond et dans la région pylorique. La même description s'applique aux parois du duodénum où les glandes de Brünner sont généralement intactes malgré l'épaisseur des manchons lymphocytaires et des capillaires ectasiés qui les entourent. La congestion persiste en

s'atténuant dans la première partie de l'intestin grêle et s'éteint au niveau de l'iléon. Le gros intestin n'est le siège d'aucune lésion. Les éléments lymphatiques des parois gastro-duodénales subissent une hyperplasie manifeste. Les ganglions lymphatiques sont hypertrophiés. Ils présentent une homogénéisation partielle et parfois des hémorragies. On n'y constate pas de cellules géantes ni de signes d'évolution vers la suppuration ou la nécrose.

Ces lésions ne sont pas expliquables par la congestion viscé-



FIG. 4. — Myocarde (porcelet, maladie expérimentale). Ectasie capillaire. Quelques hématies extravasées. Nombreux lymphocytes dans les espaces interfasciculaires. La plupart des fibres myocardiennes ont perdu leur striation transversale. Gross. : 250/1.

rale passive, invoquée par certains auteurs. Elles manifestent, en raison du caractère nettement irritatif des processus nécrotiques et ulcéreux ainsi que de la réaction lymphocytaire qui les accompagne, une action microbienne ou toxique.

LESIONS CARDIAQUES. — Ces lésions sont la caractéristique primordiale du béribéri. Elles sont indispensables au diagnostic *post mortem* de la maladie. Au point de vue expérimental, elles ont permis de dissocier nettement l'avitaminose par carence

complète du facteur B du véritable béribéri des animaux de laboratoire (R. Mc Carrison).

Le cœur est augmenté de volume, ses cavités sont dilatées par le sang dont la coagulation est retardée. On y trouve cependant des caillots fibrineux agoniques. Les veines coronaires sont dilatées. Pas de lésions des valvules, des orifices et de l'endocarde. Myocarde mou, de teinte violet rouge,

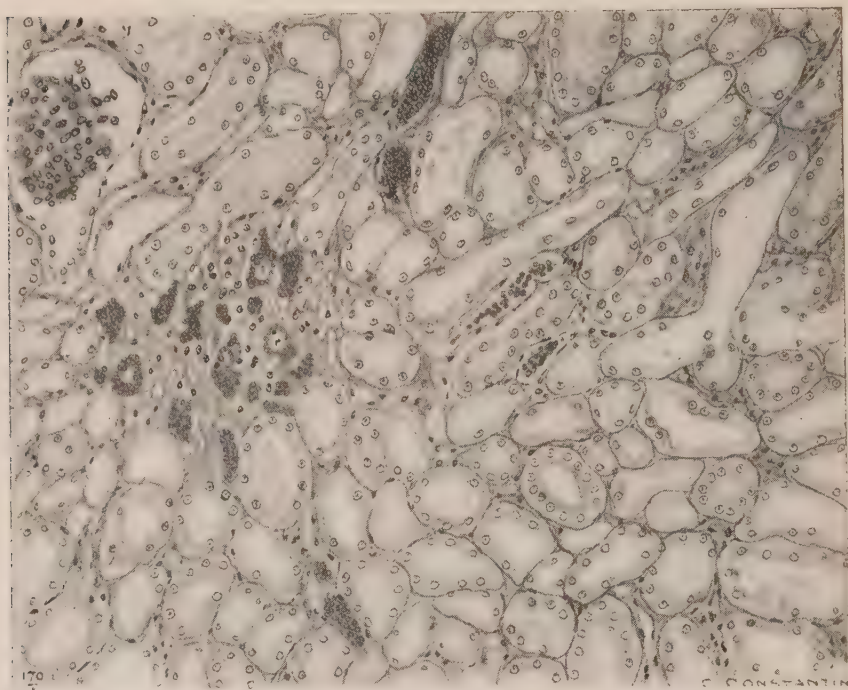


FIG. 5. — Rein (homme béribérique). Hémorragies intertubulaires. Tuméfaction trouble et cytolysé des épithéliums des tubes contournés. Rétraction des glomérules. Gross. : 170/1.

et, dans les cas les plus aigus, friable et jaunâtre. Les parois du ventricule droit sont hypertrophiées. Il en est de même pour le ventricule gauche surtout chez les sujets ayant présenté plusieurs crises cardio-pulmonaires successives.

Au microscope, l'ectasie capillaire et veineuse est très marquée dans le tissu sous-épicardique et interfibrillaire. Les globules extravasés, hématies et mononucléaires se rencontrent autour des vaisseaux où ils forment des groupements denses dans l'intérieur des faisceaux myocardiques dont ils dissocient les fibres. Ces fibres myocardiques subissent en de nombreux points l'atrophie hyperplasmique. Leur striation longitudinale s'accuse tandis que s'effacent les stries transversales. Elles peuvent même se désagréger

et former des masses vitreuses amorphes. Ces lésions parcellaires sont inégalement réparties dans les parois des deux ventricules, mais sont, en général, plus marquées au niveau de la région auriculo-ventriculaire droite et des parois de l'oreillette près des veines caves. Les lésions endothéliales des capillaires et des artérioles sont fréquentes (endartérite oblitérante, thrombose).

On constate chez l'homme un hydropéricarde plus ou moins abondant (de 50 cent. cubes à 500 cent. cubes) constitué par un liquide jaune citrin, limpide. Les deux feuillets ne présentent ni épaissement, ni aspect dépoli, ni adhé-

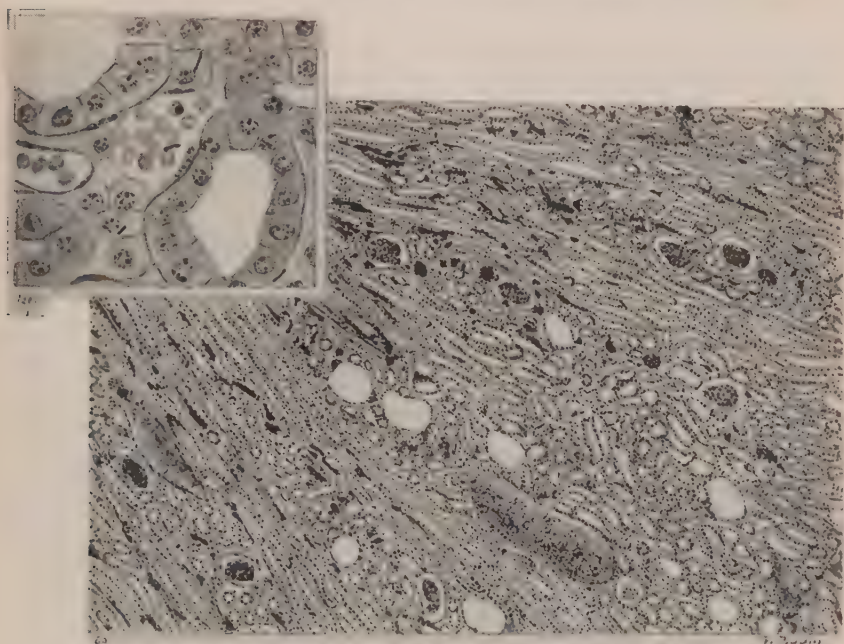


FIG. 6. — Rein (porcelet, maladie expérimentale). Ectasie capillaire et hémorragies intertubulaires. Néphrite glomérulo-épithéliale. Gross. : 4/60 et 1/1.200.

rences. Parfois quelques suffusions hémorragiques. Chez le porcelet, le liquide est moins abondant et parfois teinté de sang.

Dans la maladie expérimentale par ingestion du microbe, dans les accidents suraigus dus à la toxine, l'origine toxique de ces lésions n'est pas contestable. Chez l'homme, jeune, robuste, qui succombe à une insuffisance cardiaque foudroyante sans lésions des valvules et de l'endocarde, peuvent-elles reconnaître une autre cause que l'action extrêmement brutale d'un agent toxique?

LÉSIONS RÉNALES. — Les reins présentent à la coupe une congestion assez diffuse, mais plus prononcée au niveau des zones corticales et papillaires où des hémorragies sont parfois visibles.

L'examen microscopique révèle des altérations parenchymateuses importantes. Les phénomènes congestifs sont, en général, très marqués surtout dans les formes oedémateuses, la dilatation excessive des capillaires aboutit parfois à la formation d'hémorragies intertubulaires ou sous-capsulaires.

Les altérations cellulaires, d'intensité et d'importance variables suivant l'acuité des cas observés, portent sur les glomérules et les tubes contournés.

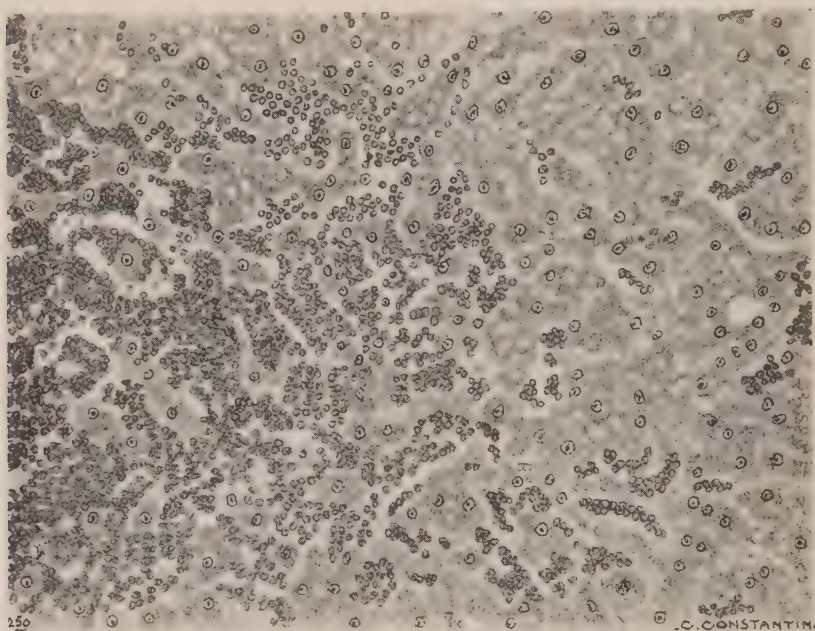


FIG. 7. — Foie (homme bérilérique). Structure du lobule complètement bouleversée par la dilatation des capillaires et des hémorragies. Gross. : 250/1.

Les lésions glomérulaires peuvent être discrètes et se borner à la dilatation et à l'œdème. Dans les cas à évolution très rapide, la dégénérescence et la nécrose d'un nombre important de glomérules est manifeste. Les *tubuli contorti*, toujours atteints, le sont à des degrés divers. A côté d'éléments frappés de nécrose massive, on trouve des épithéliums dont la tuméfaction trouble du cytoplasme s'accompagne de vacuolisation à la base des cellules ; dans d'autres cas, l'état granuleux coïncide avec la conservation de la bordure en brosse. Les noyaux se multiplient activement. La destruction des épithéliums est rare et toujours limitée à quelques îlots.

De telles lésions justifient chez l'homme et chez l'animal le

diagnostic de néphrite parenchymateuse parcellaire du type toxique. Elles montrent combien est erronée l'opinion, souvent affirmée, que l'absence de troubles rénaux est un élément important du diagnostic différentiel du véritable béribéri.

En outre de cette triade anatomo-pathologique — lésions gastro-duodénales, cardiaques, rénales, — caractéristiques du béribéri et reproduite par l'expérimentation sur les porcelets, notre examen a porté sur les organes ci-après :

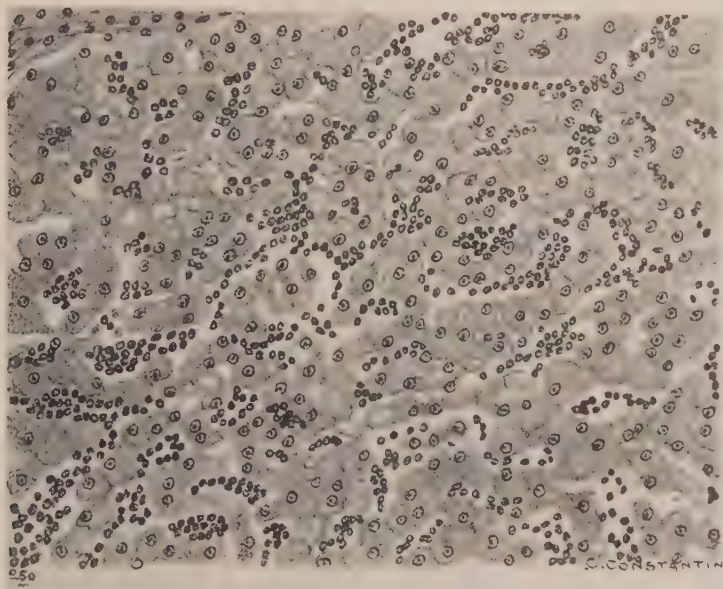


FIG. 8. — Foie (porcelet). Maladie expérimentale. Les travées hépatiques sont disloquées par les capillaires dilatés. Gross. : 250/1.
(Préparations de J. Bablet, C. Constantin del.)

Capsules surrénales. — Des divergences se sont produites dans les observations relatives aux capsules surrénales dans le béribéri. Par exemple, Nagayo a noté l'hypertrophie de la zone médullaire avec infiltration lymphocytaire et atrophie de la substance corticale.

Noël Fiessinger a constaté à l'autopsie d'un cas foudroyant en France des lésions de surrénalite aiguë (dégénérescence de la corticale, disparition des spongiocytes). J. Bablet a trouvé une hyperplasie nette de la zone corticale chez une femme annamite, paralysée des quatre membres après un accouchement et morte après une agonie de plusieurs semaines.

En général, nous avons observé dans le béribéri de l'ectasie vasculaire, des hémorragies qui disloquent parfois des travées de la zone corticale sans dégénérescence des éléments cellulaires. Dans la maladie expérimentale

taie du porcelet, l'ectasie vasculaire et les hémorragies sont constantes. Elles disloquent parfois les travées de la zone corticale et s'étalent sous la capsule. L'évolution lente de la maladie entraîne la dégénérescence graisseuse et la raréfaction des cellules médullaires. La nécrose de ces mêmes éléments est apparue à la suite d'injection massive de toxine.

Poie. — Dans les deux maladies, cet organe est augmenté de volume et présente l'aspect du foie cardiaque. Elargissement des espaces portes, ectasie veineuse et capillaire, hémorragies importantes qui compriment les travées hépatiques et entraînent leur dislocation. Fonte rapide et dégénérescence du cytoplasme avec persistance des noyaux et pycnose fréquente. Réaction inflammatoire du type leucocytaire.

Pancréas. — Congestion veineuse, sans aucune modification des acini et des îlots de Langerhans.

Rate. — Dilatation vasculaire passive et hémorragies diffuses.

Poumon. — Congestion et œdème. Quelques petits infarctus caractérisés par l'élargissement des cloisons alvéolaires distendues par les globules rouges, les leucocytes et la thrombose veineuse. Au voisinage, hémato-phagie intense. Des exsudats riches en leucocytes occupent parfois la lumière des bronchioles et des alvéoles.

Système nerveux. — Les lésions du système nerveux dans le bérubéri ont été l'objet de descriptions et d'interprétations variées. J. Bablet publiera ultérieurement les recherches en cours. Il suffira d'indiquer que, dans nos observations, les lésions du système nerveux périphérique se limitent à des altérations parenchymateuses portant sur le neurone. La gaine de Schwann ne présente pas d'hyperplasie ou d'atrophie notable. La fragmentation de la myéline apparaît à des degrés variables mais d'une façon constante pour les branches terminales des nerfs des membres inférieurs (ou postérieurs chez l'animal) et coïncide souvent avec la dégénérescence granuleuse du cylindraxe. En ce qui concerne le pneumogastrique toujours atteint, ce sont les lésions atrophiques qui dominent, la myéline est presque normale, les cylindraxes sont amincis, parfois moniliformes, parfois fragmentaires. Les ganglions intracardiaques sont le siège de dégénérescences cellulaires notables.

En résumé, la maladie expérimentale reproduit les lésions histologiques primordiales du cœur, caractéristiques du véritable bérubéri humain et expérimental, ainsi que les principales altérations organiques du bérubéri humain. Dans la maladie du porcelet, toutes ces lésions sont les mêmes sous l'action du microbe ingéré ou de la toxine filtrée. Il est incontestable qu'elles sont d'ordre toxique. Les lésions du bérubéri leur sont superposables.

D. — PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE LA MALADIE EXPÉRIMENTALE DU PORCELET DANS SES RELATIONS AVEC LE BÉRUBÉRI HUMAIN.

En faisant varier les conditions de l'expérience dans l'infection du porcelet par ingestion de *B. asthenogenes*, on peut pré-

ciser quels sont les éléments déterminants du processus pathologique. Si on reporte, alors, dans l'observation des béribériques chacune des données acquises expérimentalement, il est possible d'établir les analogies qui existent entre les deux maladies au point de vue de leur physiologie pathologique. L'ensemble des recherches exposées dans ce mémoire a porté sur 300 porcelets.

1° Rétention stomacale, lenteur du transit gastro-intestinal, constipation sont les conditions premières de l'infection.

Tout porcelet dont l'estomac se vide dans les quatre heures d'une digestion normale, ne contracte pas la maladie. Le repas infectant n'est suivi de l'apparition de la fièvre, après quatre jours, que dans les cas où ce repas provoque une rétention stomacale immédiate. Par suite des variations de la résistance individuelle un certain nombre d'animaux vident leur estomac dans des conditions physiologiques normales, d'où il résulte que, en général, un tiers seulement d'entre eux deviennent malades. Lorsque la fièvre apparaît, confirmant la réussite de la première phase de l'expérience, deux réactions de la défense naturelle peuvent intervenir. Tantôt, le porcelet refuse toute alimentation. Son tube digestif se vide à la suite de cette diète absolue et il échappe aux suites de la maladie. Pour la favoriser, il suffit d'imposer l'alimentation forcée à la sonde œsophagienne avec de l'eau de riz, du lait et de la pulpe de viande. Tantôt, dans des cas tout à fait exceptionnels, une diarrhée profuse se produit. L'animal guérit alors immédiatement. De même, le développement de la maladie est arrêté par une purgation énergique. L'embarras gastrique initial suit-il son cours normal, l'estomac contient une partie des aliments dix à douze heures après le repas. Ce résidu stomacal est constitué par une culture abondante du germe ingéré. Dans ces conditions, les repas successifs apportent les éléments nécessaires à l'entretien de la culture. Pas de maladie expérimentale confirmée, sans constipation opiniâtre.

Dans la forme aiguë du béribéri, les malades, dès le début, accusent une sensation de plénitude de l'estomac. Elle s'accompagne d'un état saburral de la langue, étalée, épaissie, marquée de nombreuses encoches dentaires. La constipation est

la règle. Le transit gastro-intestinal est ralenti. Il est reconnu que l'évacuation du tube digestif au début de la maladie provoque une amélioration immédiate. L'alimentation par le riz et le lait entraîne une aggravation.

2° *Le point de départ de la multiplication de B. asthenogenes est dans l'estomac.*

Si le porcelet est sacrifié huit heures après le premier repas infectant, suivi de rétention stomacale, la masse alimentaire presque entièrement retenue dans l'estomac constitue une culture très riche du germe ingéré. Il s'est donc abondamment multiplié. Il existe en quantité notable dans le duodénum où a pénétré une partie du bol alimentaire, et n'est pas décelable par frottis dans l'iléon. Après vingt-quatre heures, il reste enrobé dans le mucus qui recouvre la muqueuse de l'estomac vide. Il s'est répandu dans tout l'intestin grêle. Après deux ou trois jours, les fèces normalement évacuées sont très riches en germes. Lorsque l'animal est sacrifié après une digestion normale du repas infectant, il n'y a pas de culture appréciable dans le tube digestif.

Chez les béribériques à l'état aigu, qui ont succombé à une crise cardio-pulmonaire, l'estomac est vidé et lavé par les dernières boissons vomies. On retrouve très fréquemment le microbe dans le mucus qui tapisse la muqueuse écarlate et hémorragique.

Deux fois seulement l'autopsie, faite aussitôt après la mort par syncope cardiaque, a permis de recueillir le contenu stomacal quelques heures après un repas de riz et de saumure de poisson. Dans chacun des cas un porcelet sain a absorbé les matières alimentaires prélevées chez l'homme. En même temps, un second porcelet sain a absorbé le contenu stomacal d'un porcelet malade à la suite de l'infection expérimentale. Après une incubation de quatre jours, les quatre animaux ont présenté tous les symptômes de la maladie expérimentale due à *B. asthenogenes*, les constatations nécropsiques ont été les mêmes. La même expérience pratiquée trois fois avec le contenu stomacal d'hommes succombant à une autre affection a laissé les porcelets indemnes.

Le tubage de l'estomac sur des porcelets en crise aiguë a

amené la mort, par syncope, une fois sur trois. Constatation qui a interdit de pratiquer la même opération sur des béribériques en crise aiguë.

3° *Chimisme stomacal*. — La culture du microbe dans l'estomac est liée à une modification profonde du chimisme stomacal (1).

Il était indiqué de comparer le chimisme stomacal des animaux infectés, des béribériques et les résultats de la fermentation *in vitro* du microbe (2).

L'analyse a porté sur : A) le dosage de l'acidité du suc gastrique ; B) la recherche et le dosage de l'acide chlorhydrique libre et des divers composés chlorés ; C) la recherche, la différenciation et le dosage des acides organiques de fermentation : 1° dans le contenu stomacal de porcelets sains (3 animaux) et de porcelets infectés expérimentalement par *B. asthenogenes* (6 animaux atteints de la maladie aiguë, 6 au moment de la mort, 3 en convalescence) ; 2° dans le contenu stomacal de l'Annamite sain (3 sujets), de béribériques (5 sujets au moment de la mort, 4 cas graves, 3 cas en convalescence) ; 3° dans le contenu stomacal de porcelets infectés : a) les uns par *B. asthenogenes* (2 sujets) ; b) les autres par le contenu gastrique de béribériques (2 sujets).

Il résulte de ces analyses que le contenu stomacal des porcelets infectés expérimentalement, aussi bien que des Annamites béribériques, présente une altération de la sécrétion gastrique normale et une fermentation de même nature :

a) L'acide chlorhydrique libre diminue et disparaît ;

b) Il y a diminution du chlore combiné d'autant plus accusée que l'état pathologique est plus grave.

A) Si l'on désigne par T le chlore total et par F le chlore fixe inutilisé, le rapport serait égal à 1 si tout le chlore était inutilisé. Au contraire, plus l'HCl

(1) Toute la partie chimique de ce travail a été faite par J. Guillerm.

(2) Le contenu stomacal a été recueilli : 1° chez le porcelet en sacrifiant l'animal soit immédiatement avant la mort, soit après absorption d'un repas d'épreuve ; 2° chez l'homme soit par prélèvement au moment de la mort, soit par tubage après un repas d'épreuve. Pour ces derniers, dans l'impossibilité de nous adresser à des sujets en pleine crise aiguë, nous avons choisi des malades dans les conditions les plus favorables, mais moins gravement atteints. Le repas d'épreuve pour l'homme et pour le porcelet se composait de : riz blanc, 150 grammes ; sucre, 5 grammes ; pain, 50 grammes ; thé, 200 grammes. Le prélèvement était pratiqué environ trois heures après le repas. L'analyse chimique a été faite suivant la méthode de Hayem et Winter.

libre et le chlore combiné s'élèvent, plus grande est la partie utilisée du chlore total, plus le rapport $\frac{T}{F}$ est au-dessus de l'unité.

DÉTERMINATION	ANNAMITES sains (3) p. 1 000	ANNAMITES bériberiques au moment du décès	ANNAMITES bériberiques graves	ANNAMITES convalescents	PORCELETS sains	PORCELETS malades peu avant la mort	PORCELETS malades graves	PORCELETS convalescents
$\frac{T}{F}$	2,47	1,17	1,24	1,98	2,29	1,3	1,28	1,83

B) Si l'on désigne par A l'acidité totale, par H l'acidité chlorhydrique, par C le chlore combiné organique, le rapport $\frac{A-H}{C}$ indique la valeur de l'acidité de fermentation par rapport à l'acidité chlorhydrique et au chlore combiné. Lorsque l'acidité est due presque entièrement à des éléments chlorés, c'est-à-dire à H et C, ce qui est le cas à l'état normal, le rapport devient théoriquement égal à 1. Il est en réalité inférieur à 1 à l'acmé de la digestion. Par contre, lorsque les acides organiques interviennent dans la valeur A, le coefficient s'élève d'autant plus au-dessus de l'unité que ces acides organiques sont en plus grande quantité.

DÉTERMINATION	ANNAMITES sains (3) p. 1.000	ANNAMITES bériberiques au moment du décès	ANNAMITES bériberiques (état grave)	ANNAMITES bériberiques convalescents	PORCELETS sains	PORCELETS malades peu avant la mort	PORCELETS malades (état grave)	PORCELETS convalescents
$\frac{A-H}{C}$	0,71	3,2	3,8	0,97	0,75	4,95	3,12	1,41
Acide lactique . . .	0	++	+	+	0	++	++	+
Acides volatils. . .	0	0,073	0,041	0,041	0	0,219	0,123	0,102

Il existe donc une hyperacidité due à la production d'acide lactique et d'acides organiques volatils (propionique, butyrique, acétique), preuve d'une fermentation, avec hypochlorhydrie. L'amélioration de l'état des malades est marquée par un retour vers le fonctionnement normal de la sécrétion gastrique.

A l'autopsie des hommes et des animaux, l'estomac dilaté présentait les caractères de la gastro-duodénite précédemment décrite.

Le chimisme stomacal résultant chez le porcelet d'une action microbienne expérimentale connue est identique au chimisme stomacal des béribériques.

4° Action fermentative in vitro de B. asthenogenes sur les aliments.

Dans le riz cuit à l'eau sans adjonction d'aucune autre substance, le microbe donne par fermentation de l'amidon une acidité presque entièrement volatile, constituée par l'acide propionique avec des traces d'homologues supérieurs et inférieurs.

Dans le son cuit à l'eau, le même ferment produit une acidité fixe importante, due à des acides alcools dont l'acide lactique et une acidité volatile très faible, presque exclusivement acétique.

Avec les matières protéiques, apparition d'une faible quantité d'acides volatils et surtout d'acide acétique. Dans le lait, acidité fixe et acidité volatile importantes.

Un mélange comportant 50 grammes de riz blanchi sec et 50 grammes de viande ou de poisson équivaut, après cuisson dans l'eau, à un volume de riz 8 à 10 fois supérieur au volume de l'élément complémentaire. Le microbe s'attaquant avec la même vigueur aux hydrates de carbone et aux matières protéiques, la masse des premiers est prédominante. C'est donc la fermentation propionique qui l'emporte. L'aliment mélangé au riz en trop faible proportion, au lieu de modifier cette fermentation la favorise, parce que le microbe se multiplie plus activement dans un milieu plus riche pour sa propre nutrition.

Au contraire, le mélange à parties égales de riz et de son pulvérulent donne, sous l'action du microbe, une acidité fixe en acides alcools et en acide lactique prédominante. L'acidité volatile est faible et à parties égales propionique et acétique.

Pour obtenir la même modification de la fermentation avec des matières protéiques diverses, il faut employer 115 grammes de viande, poisson, œufs pour 50 grammes de riz sec. Cette proportion est celle d'un repas riche, dans l'alimentation indigène.

La composition du bol alimentaire a donc une action prépondérante sur l'action fermentative du germe infectieux. C'est la forte proportion du riz par rapport aux autres aliments qui détermine, *in vitro*, l'acidité due aux acides organiques volatils, laquelle est observée dans la maladie expérimentale du porcelet et chez les béribériques.

5° L'éclosion de la maladie expérimentale est sous la dépendance d'un excès considérable de riz par rapport aux autres éléments du bol alimentaire.

Un volume de culture microbienne de *B. asthenogenes*,

double, quintuple, décuple, de la quantité suffisante pour provoquer la maladie en présence d'un excès de riz dans la ration, reste inopérant dans les mêmes conditions générales d'expérience, si le repas se compose de viande, graisse, légumes verts, son et d'une petite quantité de riz. Dans ce cas, il n'y a pas de rétention gastrique, pas de constipation, pas de culture du germe dans le milieu gastro-intestinal.

Au cours de ces nombreuses expériences, le fait suivant a été observé cinq fois sur des animaux témoins : la substitution brusque d'une alimentation par le riz à une ration bien équilibrée a provoqué, chez le porcelet sain et n'ayant pris aucun repas infectant, la maladie expérimentale avec culture de *B. asthenogenes* dans le tube digestif. Tout s'est passé, dans ces 5 cas, comme si les troubles digestifs provoqués par un changement d'alimentation avaient favorisé le développement de ce germe, présent à l'état de saprophyte dans le tube digestif.

Hébrard (1) fait le récit d'une épidémie de béribéri qu'il a observée avec Couvy à Madagascar en 1901 et qui a la valeur d'une véritable expérience. Des indigènes varioleux, isolés de tout contact béribérique, sont tenus au régime lacté pendant la période aiguë de la maladie. Lorsqu'ils entrent en convalescence on leur donne comme alimentation de base du riz d'une conservation fort douteuse.

Quelques jours après la distribution de ce riz (temps insuffisant pour la production de l'avitaminose B, mais suffisant pour l'incubation d'une maladie microbienne), des cas aigus de béribéri apparaissent. Le riz est entièrement supprimé et remplacé par du pain, de la viande, des légumes secs. L'épidémie cesse immédiatement. Le D^r Couvy a bien voulu me confirmer verbalement que les circonstances ayant obligé à reprendre plusieurs fois le régime de riz pendant quelques jours, à chacune des reprises le béribéri a fait un retour offensif. Il avait fait la même constatation à Akjoucht (Mauritanie) [2].

6° La consommation du riz plusieurs heures après sa cuisson

(1) Hébrard (*loco citato*).

(2) L. Couvy, Scorbut et béribéri à Akjoucht (Mauritanie). *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1910.

et exposé aux souillures extérieures (mouches) peut déterminer la maladie expérimentale.

Six porcelets sains reçoivent, par la négligence d'un gardien, des repas composés de riz et d'une petite quantité de son et de légumes, préparés le soir, exposés aux mouches, pour être consommés le lendemain. Après quelques jours de ce régime 4 sur 6 des animaux présentent les symptômes de la maladie expérimentale. Deux d'entre eux sont sacrifiés et l'autopsie apporte la preuve de l'infection par *B. asthenogenes*.

Deux expériences de contrôle donnent des résultats comparables.

L'étude du béribéri présente des faits analogues. Le plus grand nombre des cas sporadiques que nous avons observés avec le Dr Lalung-Bonnaire à l'hôpital de Cholon en 1922-23-24 étaient fournis par les pousseurs de jonques à la gaffe. La vie matérielle de ces sujets robustes, circulant dans un pays où aucune épidémie de béribéri ne sévissait, ne se différenciait que par une particularité : leur lourde embarcation, marchant sans arrêt, ils prenaient leur repas les uns après les autres consommant du riz tiède maintenu toute la journée sur la cendre chaude dans des conditions favorables au développement de germes sporulés ayant résisté à la cuisson des aliments ou provenant de souillures extérieures.

Breaudat a rapporté en 1912 un exemple remarquable de l'effet nocif d'un riz refroidi et exposé aux mouches. Il existait à Pnompenh (Cambodge) deux prisons indigènes appartenant l'une au protectorat français, l'autre à l'administration cambodgienne. Elles n'étaient séparées que par un mur et se trouvaient en communication permanente. La cuisine, les vivres, le personnel chargé de l'alimentation étaient communs aux deux établissements. La ration française était plus riche en protéines et en graisse que la ration cambodgienne. La tenue des locaux était, des deux côtés, irréprochable. Mais il existait des cabinets d'aisance à ciel ouvert communiquant avec une fosse à purin où pullulaient les mouches. Les conditions d'existence des deux groupes de détenus différaient par un seul détail : les prisonniers cambodgiens venaient prendre individuellement aux cuisines leur riz chaud qu'ils absorbaient immédiatement ; l'administration française faisait répartir, par avance,

dans des bols non couverts, alignés sur le sol d'une véranda, le riz qui se refroidissait jusqu'à l'heure réglementaire du repas. A partir du moment où l'abaissement de la température le permettait, les mouches de la fosse à purin recouvraient le riz étalé dans des bols. En 1911 il y eut dix fois plus de cas de béribéri et en 1912 quatorze fois plus dans la prison du Protectorat français que dans la prison cambodgienne.

7° *Action protectrice du son du riz.* — Le son du riz, produit de déchet de la décortication et du blanchiment du grain de riz complet (paddy) protège les animaux contre l'infection par *B. asthenogenes* dans les conditions ordinaires d'un repas infectant.

Tous les hygiénistes sont d'accord sur la nécessité de conseiller aux populations des pays où le béribéri est endémique de ne consommer que du riz incomplètement décortiqué. Pour un grand nombre d'entre eux, le rôle protecteur du son serait uniquement dû à l'action de la vitamine B qu'il renferme en quantités notables. Tout en admettant sans réserve l'importance physiologique des vitamines, nous trouvons dans l'étude de la maladie expérimentale du porcelet une explication plus générale du pouvoir protecteur du son.

Le riz blanchi est le facteur primordial de la maladie du porcelet, par sa faible teneur en éléments autres que l'amidon (78 p. 100 d'hydrates de carbone, 8 p. 100 de matières azotées), par la sélection du germe infectieux qu'il favorise, par l'acidité volatile de sa fermentation, par l'altération des sécrétions gastriques et l'hypochlorhydrie, par la constipation et le ralentissement du transit gastro-intestinal qui en résultent.

Le son est un aliment riche qui se compose de 47 p. 100 d'hydrates de carbone, de 14 p. 100 de matières grasses, 14 p. 100 de matières azotées, de cellulose, de 10 p. 100 de cendres composées de phosphore, fer, manganèse, magnésium, métaux alcalins. Qu'il soit adhérent au grain, par suite d'un blanchiment partiel, ou mêlé à l'état pulvérulent à la masse du riz blanchi, il apporte à l'amidon presque pur de ce riz les éléments complémentaires utiles à l'équilibre du bol alimentaire. Il modifie la fermentation que cet amidon peut subir. Il prévient cette fermentation en empêchant la constipation et la

rétenion stomacale. On constate expérimentalement que, même après un chauffage prolongé, une faible proportion de son donne au porcelet des fèces normales, une forte proportion produit des fèces pâteuses. Il contribue donc à maintenir normales les fonctions digestives.

Ce pouvoir protecteur peut fléchir, ainsi que le montre l'expérience, sous l'influence de l'apport répété du ferment toxigène dans le bol alimentaire, de la monotonie du régime, des facteurs de moindre résistance susceptibles de s'exercer éventuellement sur l'organisme animal.

D'après les constatations épidémiologiques de R. Mc Carrison dans les Indes Anglaises, il est inexact de dire que le béribéri apparaît uniquement parmi les populations qui consomment le riz décortiqué, que la maladie disparaît toujours lorsque le riz est remplacé par des grains incomplètement décortiqués, qu'elle n'existe pas si le riz est incomplètement débarrassé de ses enveloppes selon le mode familial indigène.

Quelles que soient les interprétations données à ces observations, on peut en déduire que, dans le béribéri humain, le rôle protecteur des enveloppes du grain de riz n'a pas le caractère absolu qu'il serait légitime de lui attribuer s'il s'expliquait uniquement par l'action de la vitamine B.

8° Avitaminose et infection dans la maladie expérimentale du porcelet.

Une expérience d'ensemble a groupé les résultats d'observations fragmentaires antérieures. Elle a été poursuivie cent dix jours sur 10 porcelets. *B. asthenogenes* a été cultivé, par passages quotidiens, dans des ballons de riz cuit à l'eau, stérilisés à 120° pendant vingt minutes.

Premier groupe. — Porcelets n°s 1, 2, 3, nourris avec du riz cuit à l'eau salée. Une fois par jour addition de 10 cent. cubes d'une culture microbienne. Les troubles gastro-intestinaux et l'attitude vicieuse initiale apparaissent le cinquième jour (n° 2), le dixième jour (n° 3), le quinzième jour (n° 1); la paralysie du train postérieur le vingtième jour (n° 2), le trentième jour (n° 1), le trente-cinquième jour (n° 3). Mort le trentième jour (n° 2), le quarante-troisième jour (n° 1), le cinquantième jour (n° 3). L'augmentation de poids a été de 22 p. 100 du poids initial.

Deuxième groupe. — Porcelets n°s 4, 5, 6, nourris avec une ration composée de 2/3 de riz, 1/3 de son, cuits à l'eau salée à 100° pendant vingt minutes, température qui ne détruit pas la vitamine B. Addition une fois par jour d'une culture microbienne. Aucun trouble jusqu'au soixante-dixième jour. A ce moment le n° 6, en état apparent de santé normale, est frappé soudai-

nement d'une paralysie complète du train postérieur, qui reproduit le type du cul-de-jatte béribérique et survit encore quatre-vingt-dix jours (au cent soixantième jour de l'expérience), il meurt d'une crise cardio-pulmonaire aiguë. Le n° 5 est frappé de la même manière le cent quatrième jour et succombe à la forme aiguë en cinq jours. Le n° 4 est mort accidentellement le centième jour. L'augmentation de poids a été en moyenne au cent dixième jour de 66 p. 100 du poids initial.

Troisième groupe. — Porcelets nos 7, 8, 9, 10 nourris avec une ration composée de 2/3 de riz et 1/3 de son cuits à l'eau à 130°-135° pendant une heure à l'autoclave, température qui, théoriquement, détruit la vitamine B. Pas d'addition de culture microbienne. En cent dix jours les 4 animaux se développent normalement avec une augmentation de poids de 77 p. 100 du poids initial, et ne présentent aucun trouble.

En résumé, la maladie expérimentale ne se déclare pas s'il n'y a pas eu ingestion du microbe toxigène, chez les animaux nourris d'un mélange de riz et de son, chauffé à 130°-135° pendant une heure, conditions nécessaires pour détruire les vitamines. Elle apparaît avec un long retard chez les porcelets alimentés avec du riz et du son, chauffés seulement à 100° pendant vingt minutes, mais seulement à la suite de réinfections alimentaires quotidiennes. Elle se manifeste rapidement chez les animaux qui consomment du riz blanchi journellement contaminé.

La présence de vitamines ne suffit donc pas à protéger contre la maladie expérimentale. Mais une alimentation avitaminée favorise l'éclosion des phénomènes d'intoxication.

Dans l'expérience fondamentale d'infection des porcelets, après six jours d'un régime caractérisé par la prédominance des hydrates de carbone, nous avons vu que la moitié ou le tiers des animaux seulement sont atteints. Si les porcelets qui ont échappé à l'infection sont soumis à une alimentation encore plus pauvre en substances azotées et en légumes verts, et à des repas infectants espacés, ils contractent la maladie, après un temps variable pour chacun d'eux et avant l'apparition des symptômes d'avitaminose. Les animaux témoins, sauf infection accidentelle, arrivent à un état d'inanition très accusée sans présenter les symptômes de la maladie expérimentale.

Dans les conditions de cette dernière expérience, chez les animaux infectés, l'état gastro-intestinal favorable est constitué, le microbe toxigène se multiplie. Il n'existe pas d'avitaminose cliniquement décelable. Tout se passe comme si la résistance individuelle de l'organisme présente un seuil qui doit être franchi pour que les phénomènes d'intoxication apparaissent.

Les expériences de R. Mc Carrison peuvent expliquer ce

processus. Concurrément avec toutes les causes de dénutrition résultant d'une alimentation défectueuse, la diminution du taux de vitamine B nécessaire à l'équilibre physiologique peut intervenir pour favoriser la fixation de la toxine sur les organes. C'est dans ces conditions que l'avitaminose partielle et l'infection s'associent pour déterminer les lésions caractéristiques de la maladie. Trois éléments sont donc nécessaires pour son éclosion : microbe toxigène, milieu gastro-intestinal favorable, fléchissement de la résistance de l'organisme à l'imprégnation de la toxine.

De même que les porcelets sains contractent, dans une certaine proportion, la maladie expérimentale dès le premier repas infectant, les hommes jeunes, robustes, peuvent être atteints de la forme aiguë, foudroyante du béribéri dès le début d'une épidémie. Dans la collectivité à laquelle ils appartiennent, et dans les mêmes conditions de nutrition et d'hygiène générale, on voit apparaître pendant des semaines et des mois des cas successifs de béribéri, de gravité très variable, exprimant tous les degrés de résistance individuelle à des facteurs morbides communs à toute cette collectivité.

Une unité de vitamine B de Jansen et Donath ajoutée à 500.000 unités de riz suffit à empêcher la polynévrite des oiseaux. Une action d'une telle puissance s'exerçant sur le facteur alimentaire ne peut manquer, en contribuant à assurer le métabolisme du riz, et à protéger le système nerveux, de manifester un pouvoir prophylactique et curatif énergétique.

Enfin il est reconnu que toutes les maladies infectieuses : variole, paludisme, etc., préparent le terrain au béribéri, en diminuant la résistance de l'organisme. Une longue expérience a montré, en Indochine, que la prophylaxie du paludisme est un élément essentiel de la prophylaxie du béribéri.

9° La maladie peut se transmettre de porcelets malades à porcelets sains.

Le dispositif de l'expérience a été indiqué plus haut.

Exemples : le porcelet n° 2 ayant absorbé un repas infectant le 1^{er} octobre manifeste une ascension thermique (41°3) le 4 et meurt le 16 octobre. Le porcelet témoin n° 5, qui cohabite avec le n° 2, est malade le 5 octobre et

meurt le 11 octobre, cinq jours avant le premier animal infecté. Les témoins n^{os} 3 et 4 restent indemnes.

Le porcelet n^o 12 prend un repas infectant le 1^{er} novembre. Contrairement à la symptomatologie habituelle, après une légère ascension thermique il présente, pendant vingt-quatre heures, des selles diarrhéiques très riches en *B. asthenogenes*. Rétabli après vingt-quatre heures il ne présentera plus de malaise.

Le témoin n^o 14, au contact du n^o 12 depuis le 1^{er} novembre, a de la fièvre le 6 (42°) avec tous les symptômes de la maladie aiguë. Il est sacrifié le 8. Le témoin n^o 15 est mis au contact du n^o 14 le 5. Le 11, il a 41°5. Il est sacrifié le 13.

Le témoin n^o 16 est mis au contact du n^o 15 le 11. Il a de la fièvre, du 16 au 21, et meurt le 22. Les contrôles symptomatologiques et microbiologiques ont été concordants pour tous les animaux.

Le porcelet n^o 12, non malade lui-même, a été le point de départ de la contagion des témoins n^{os} 14, 15 et 16. Les témoins n^{os} 13 et 17 restent indemnes.

La maladie expérimentale peut donc être transmise des animaux malades aux animaux sains, par contact immédiat. L'élimination de germes en quantités très considérables par les fèces et parfois par les urines est l'origine de la contagion. Séparés des malades par une barrière à claire-voie, les animaux sains ne se contaminent pas.

On connaît un certain nombre d'observations de contagion hospitalière du béribéri.

Notamment, à Hanoï, Salanoue (1) rapporte le cas de 2 Anamites atteints d'affections chirurgicales, qui pénétraient la nuit dans une salle voisine où se trouvaient une dizaine de béribériques. Ils prirent la maladie et l'un d'eux succomba rapidement à la forme pernicieuse cardio-pulmonaire. Leur alimentation, qui était la même pour tous les indigènes hospitalisés, ne pouvait être mise en cause; la longueur du temps écoulé depuis leur hospitalisation permettait d'exclure toute infection extérieure. Seule, la communication nocturne avec les béribériques établit une relation de cause à effet.

Gaïde et Seguin (2) ont pris 10 observations de contagion hospitalière en 1903-1904 au Tonkin. « Des indigènes, entrés à l'hôpital absolument indemnes de béribéri, furent placés dans une salle où se trouvaient des béribériques avérés. Ils furent pris de la forme suraiguë de la maladie peu de jours après qu'on eut pratiqué sur eux une intervention chirurgicale bénigne : brossage des conjonctives, circoncision, curettage d'adénite. Ces cas se terminèrent presque tous par la mort. Il n'y eut aucune hésitation possible sur le diagnostic. »

Les cas de contagion du béribéri sont, en général, plus graves que les formes cliniques qui leur ont donné naissance.

(1) H. SALANOUE-IPIN. *Précis de Pathologie tropicale*, Paris, 1910,

(2) GAÏDE, Béribéri au Tonkin (*Ann. d'Hyg. et Méd. coloniales*, 1906).

La même évolution se produit dans la transmission de la maladie du porcelet, d'animal malade à animal sain. Le germe, progressivement adapté au milieu gastro-intestinal, passe directement du tube digestif du malade dans le tube digestif du sujet sain où il se multiplie s'il trouve un milieu favorable.

10° Difficultés du diagnostic, par les moyens du laboratoire, de la maladie expérimentale du porcelet.

Quels résultats donneront les moyens habituels du laboratoire pour le diagnostic de la maladie expérimentale dont la cause spécifique est certaine et le processus physio-pathologique connu?

Même au début de la maladie, dans les conditions les plus favorables résultant du jeune âge des animaux d'expérience, l'hémoculture ne donne pas de résultats constants. Il en est de même de l'uroculture.

L'expulsion du germe infectieux par les fèces est très abondante et caractéristique au début de la maladie, mais devient très irrégulière au cours de son évolution. Saprophyte du tube digestif, il existe chez les animaux témoins et cette constatation enlève toute valeur diagnostique à son isolement chez les malades lorsqu'il n'est pas nettement dominant dans la flore intestinale.

Au point de vue sérologique, il n'a pas été possible de déceler de précipitines. La recherche des agglutinines se heurte aux difficultés que Ph. Lasseur, Huriet et Morel (1) ont récemment montrées dans l'étude de l'agglutination des microbes du groupe *B. subtilis, mesentericus* : auto-agglutination, qualités antigènes souvent médiocres ou mauvaises, exceptionnellement assez bonnes, agglutinations hétérologues. Dans les cas où il a été possible de réaliser cette réaction, les écarts ont été si grands dans les résultats obtenus qu'ils ne permettent pas de conclusion nette. Les pouvoirs hémolytique et anticomplémentaire considérables du sérum de porc rendent impraticable la réaction de déviation du complément. Des lapins et des chevaux ont été traités par injections de doses élevées de toxine dans la circu-

(1) Ph. LASSEUR et VERNIER. Travaux du laboratoire de microbiologie de la Faculté de Médecine de Nancy, 1928. Agglutination des bactéries du groupe *subtilis mesentericus* par Ph. Lasseur, Huriet et Morel.

lation générale. Dans aucun cas, même avec le sérum d'un cheval nettement antitoxique, la fixation de l'alexine ne dépassait une à deux doses.

Dans la maladie expérimentale du porcelet, dont la cause spécifique est connue, la symptomatologie, les constatations nécropsiques concordantes, les moyens habituels du laboratoire restent très précaires pour établir avec certitude la spécificité du germe infectieux, cependant indiscutable.

Dans la maladie fébrile de l'homme qui a servi de point de départ à ces recherches expérimentales, dans le béribéri, le diagnostic microbiologique et sérologique se présente dans les mêmes conditions. La réaction de déviation du complément fournit des constatations intéressantes, mais n'apporte pas une méthode certaine de diagnostic.

Réaction de déviation du complément dans le béribéri humain.

Cette réaction présente des difficultés multiples d'interprétation. Elle peut être positive chez des sujets en apparence sains, une atteinte antérieure fruste n'ayant pas laissé de séquelles apparentes. Dans la forme aiguë, la mort peut survenir avant que les anticorps spécifiques n'apparaissent. Dans les formes chroniques, les paralysies et les atrophies musculaires persistent pendant des mois et des années; les anticorps, s'ils ont apparu dans une phase inconnue du processus pathologique, peuvent n'être plus décelables au moment où l'examen sérologique est pratiqué.

La réaction a été réalisée par la méthode des doses croissantes d'alexine de A. Calmette et Massol. L'antigène est préparé avec 50 cent. cubes d'une culture anaérobie *B. asthenogenes*, en milieu viande-lait, après dix heures d'étuve, moment où la toxine a son pouvoir maximum. La culture est filtrée sur papier. Le filtrat est centrifugé, le culot de centrifugation constitué par les microbes est lavé dans l'eau physiologique. Il est dilué dans 5 cent. cubes d'eau salée à 8 p. 1.000. La dilution est chauffée cinq minutes à l'ébullition et étendue du cinquième au dixième pour le titrage.

Au cours d'une première série d'examens, 131 sérums d'Asiatiques ont été soumis à la réaction; sur 69 sujets entrant dans les hôpitaux avec le diagnostic de béribéri, sous toutes ses formes, 50 ont donné une réaction positive, soit 72,46 p. 100 et 19 une réaction négative, soit 27,54 p. 100.

MM. Pons et Advier ont, dans une statistique d'ensemble, porté cette première série à 440 sérums dont 128 béribériques et 312 témoins. Sur les 128 sérums de sujets suspects de béribéri, 90 ont donné une réaction positive, soit 70,32 p. 100. Sur les 312 sérums de sujets témoins, 32 ont donné une réaction positive, soit 10,25 p. 100 et 280 une réaction négative, soit 89,75 p. 100.

Sur une plantation où le paludisme sévit d'une façon sévère un lot de travailleurs manifeste un syndrome de néphrite chlorurémique imprécis au début, mais qui évolue vers un syndrome nerveux nettement béribérique.

La réaction pratiquée par MM. Pons et Borel, à la période des œdèmes, avant l'apparition des paralysies, donne les résultats suivants :

	CAS	POURCENTAGE
Réactions positives.	9	30,5
Réactions faibles.	5	21,7
Réactions négatives	11	47,8
	25	

Au jour le jour les paralysies apparaissent et les résultats de la réaction se modifient ainsi qu'il suit :

	CAS	POURCENTAGE
Réactions positives.	17	77,2
Réactions faibles.	2	9
Réactions négatives	3	13,8
	22	

Dans un cas la réaction positive devient négative au moment de la crise cardio-pulmonaire entraînant la mort. Le même fait avait été constaté dans les statistiques antérieures.

11° *Mécanisme de l'infection. La maladie expérimentale est une toxi-infection.*

A) *B. asthenogenes*, en anaérobiose, est toujours apte à cultiver dans le riz ou les matières albuminoïdes. Son pouvoir toxigène, pour une même souche, n'est pas le même dans les diverses substances alimentaires. Le riz est un milieu propre à sa multiplication ; mais l'expérience prouve qu'il ne contribue pas d'une façon appréciable à la production de la toxine. L'alimentation oryzée crée les circonstances favorables en ralentis-

sant la sécrétion gastrique, en donnant naissance, par sa fermentation, à une acidité organique élevée, en aidant à la constipation. La toxine se forme, au contraire, *in vitro* dans un milieu composé de pulpe de viande et de lait à partir de la cinquième heure et atteint son pouvoir maximum vers la douzième heure. Ce sont les cultures, par passages successifs en un tel milieu, qui transmettent le plus sûrement la maladie expérimentale. L'adjonction au riz d'une petite quantité de pulpe de viande, de lait, de jaune d'œuf cru est plus favorable à la gravité de la maladie expérimentale que l'absorption de repas uniquement composés de riz. Et ce qui montre bien le rôle du riz, c'est qu'un repas infectant composé uniquement de viande, de jaune d'œuf, de légumes verts, reste toujours inopérant. Ce même régime, après évacuation du tube digestif, associé à une dose convenable d'acide chlorhydrique, est le moyen le plus sûr d'enrayer la maladie déclarée.

B) La première phase de cette maladie est constituée par la fermentation du contenu stomacal, où le riz est l'élément dominant, sous l'action d'un ferment de la putréfaction alimentaire. L'expérience montre que l'apparition de ce premier symptôme ne dépend pas de la quantité de microbes ingérés, mais du pouvoir fermentatif du microbe, de la composition du milieu stomacal, de la réplétion de l'estomac après le repas infectant et de la rétention prolongée de ce premier repas dans l'estomac. La constipation complète l'embarras gastrique initial. On conçoit que les réactions individuelles de défense de l'organisme jouent un rôle important dans la simultanéité de ces conditions dont l'ensemble est nécessaire à l'éclosion de l'état pathologique primordial. C'est ainsi que l'ingestion du repas infectant à la sonde œsophagienne, qui met l'animal en état d'angoisse et supprime la sécrétion psychique des sucs digestifs, est plus favorable au succès de l'expérience que l'absorption naturelle du même repas.

L'embarras gastrique, une fois constitué, évolue sans symptômes apparents jusqu'au quatrième jour, moment où se manifestent la fièvre et les troubles généraux. La maladie peut ne pas dépasser ce stade qui se prolonge quelques jours si, sous des influences diverses, le tube digestif est entièrement évacué et le riz exclu de l'alimentation. C'est ce qui se produit

dans la maladie fébrile de l'homme, au cours de laquelle l'isolement de *B. asthenogenes* a été une surprise de l'hémoculture.

C) Les porcelets étant des animaux jeunes, leurs parois digestives présentent, au passage du germe infectieux, une perméabilité plus grande que les organismes adultes pendant les premiers jours de la maladie. Cependant ce passage dans la circulation générale est un phénomène inconstant et de très courte durée. Il se produit sûrement, puisque le microbe est retrouvé dans les viscères. Même dans le premier septénaire, l'hémoculture donne un résultat irrégulièrement positif qui, en général, ne se reproduit pas deux fois dans une même journée ou plusieurs jours de suite chez le même animal. Si, avant de sacrifier le sujet, on fait une ponction du cœur, l'hémoculture peut donner un résultat négatif alors que, dix minutes après la ponction, les frottis d'organes permettent de constater la présence de quelques bacilles dans les viscères. Il y a donc bactériémie éphémère et non septicémie. Les germes décelés dans les viscères sont toujours en très petit nombre.

La maladie du porcelet n'est pas une maladie infectieuse proprement dite. Le milieu d'élection du microbe est constitué par le contenu alimentaire du tube digestif et le mucus qui tapisse les muqueuses.

D) Par contre, l'injection intraveineuse de toxine filtrée produit des lésions histologiques superposables aux lésions de la maladie naturelle aiguë. Elle reproduit notamment la gastro-duodénite qu'on pourrait être tenté d'attribuer à l'action directe du microbe sur les muqueuses. Ces lésions sont d'autant plus accusées que la dose de toxine est plus massive, leurs localisations restant les mêmes.

La gastro-duodénite du béribéri et de la maladie du porcelet sont exactement comparables, au point de vue macroscopique et microscopique.

La maladie du porcelet est donc une toxi-infection résultant du développement du microbe toxigène dans le milieu gastro-intestinal, résultant d'un régime alimentaire déterminé.

*
* *

L'ensemble des faits observés parallèlement dans cette toxi-infection et dans le béribéri humain, montre que les deux

affections présentent les mêmes caractéristiques essentielles au point de vue de la symptomatologie, de l'histologie et de la physiologie pathologique. La maladie expérimentale permet de comprendre l'enchaînement d'un certain nombre de faits épidémiologiques jusqu'ici inexpliqués dans le béribéri humain.

Elle constitue l'élément positif dans les recherches entreprises sur la spécificité du microbe étudié, les épreuves sérologiques étant inconstantes, comme « témoins de passage » dans l'organisme d'un germe le plus souvent extérieur à cet organisme dans le tube digestif, et la prédominance de ce germe dans les matières fécales passant fréquemment inaperçue dans la période initiale de la maladie qui échappe le plus souvent à l'observation.

IV. — Le microbe.

Le nom de *Bacillus asthenogenes* a été proposé pour désigner un microbe du genre *Bacillus* (Cohn rev. Hueppe) très voisin des espèces *B. mesentericus*, *B. mycoides*, *B. megatherium*, etc., ferments simples protéolytiques, aérobies de la putréfaction alimentaire (Tissier).

La diagnose précise de ces espèces, considérées comme assez exactement définies, présente quelques difficultés, accrues par l'existence de nombreuses variétés pour chacune d'elles et d'espèces très voisines dont l'identification est souvent discutable.

B. asthenogenes paraît devoir constituer une espèce différenciée par quelques caractères cultureux et biochimiques, par son pouvoir pathogène, par sa toxine, qui déterminent une symptomatologie, un processus physio-pathologique et des lésions histologiques précis. Cette appellation est justifiée jusqu'à ce qu'il soit démontré que ces caractères appartiennent également à une espèce antérieurement décrite.

Ce microbe a-t-il été rencontré par d'autres observateurs au cours de recherches sur le béribéri ?

Dans plusieurs régions du globe à endémicité béribérique, un certain nombre de microbes morphologiquement semblables,

sans appellations précises, ou nettement classés dans le groupe *B. subtilis*, *B. mesentericus*, ont été présentés comme étant la cause déterminante du béribéri.

En ce qui concerne l'Indochine, Breaudat (1), à l'Institut Pasteur de Saïgon, a étudié en 1910-1913, sans en donner la description, « un vibron ferment, isolé du riz », très voisin morphologiquement de *B. septicus* de Pasteur » dont la spore résiste à la température de 100°. Son étude est exclusivement chimique. Ferment des hydrates de carbone et des matières protéiques, il donne naissance, aux dépens des matières amylacées, à une acidité volatile constituée surtout par les acides propionique et butyrique aussi bien *in vitro* que dans l'estomac du singe. Les produits de fermentation sont doués de propriétés nécrosantes pour l'estomac et le duodénum. La souillure du riz par les spores est moins à craindre que la contamination du riz cuit, surtout si le microbe provient de substances organiques en voie de fermentation. Ces faits et les propriétés chimiques de ce germe permettent, malgré l'absence d'étude bactériologique, de fortes présomptions en faveur de son identification à *B. asthenogenes*.

Hamilton Wright (*loco citato*), aux Etats malais, a isolé (1905-1916), sur la muqueuse gastro-duodénale et dans les selles de béribériques, un bacille anaérobie prenant le Gram, de 5 μ . de long sur 0 μ . de large, que L. S. Dudgeon a obtenu, en culture, anaérobie facultatif. Il dit avoir réalisé le béribéri chez des singes en les enfermant dans des chambres précédemment occupées par des béribériques et qui n'avaient pas été nettoyées. La nourriture de ces singes consistait en bananes, sucre et ananas qui étaient frottés sur le sol pour les contaminer de germes spécifiques. Un cobaye, inoculé avec 15 cent. cubes de culture, présenta de la parésie après dix jours, de la paralysie après quinze jours et mourut le seizième jour. Le sang et les tissus étaient stériles. L. S. Dudgeon a conclu à la non-spécificité de ce germe, après une expérimentation superficielle.

Lebreto (2), à Cuba, en 1916, incrimine un bacille sporulé, en forme de cigare, ferment de l'amidon du riz. La toxine tue le cobaye, en une heure et demie, à la dose de 10 à 16 cent. cubes en injection intrapéritonéale, avec les caractéristiques nécropsiques suivantes : diminution de la coagulabilité du sang, dilatation du cœur droit, épanchements pleuraux et péricardiques, inflammation gastro-duodénale.

J. E. Montes (3), aux Philippines (décembre 1921-1927), a décrit un bacille

(1) BREAUDAT, Origine alimentaire et traitement du béribéri. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1910, **111**, p. 13, 65, 123, 317 et 1911, **4**, p. 61 et 498 ; Sur l'éclosion du béribéri épidémique. *C. R. des Travaux du III^e Congrès de l'Association de Méd. tropicale*, 1913, p. 346.

BREAUDAT et DENIER, Du son de poddy dans le traitement préventif et curatif du béribéri. *Ces Annales*, **25**, 1911, p. 167 et *Bull. Soc. Path. exot.*, **3**, 1930, p. 624.

BREAUDAT et LALUNG BONNAIRE, Béribéri. *C. R. des Travaux du III^e Congrès de l'Assoc. de Méd. tropicale d'Extrême-Orient*, 1913, p. 331.

(2) LEBRETO, Contribution à l'étude du béribéri. *Journ. Amer. Bub. Health Assoc.*, 1911, et *Rev. de Med. y Cirurg. de Habana*, 1912.

(3) J. E. MONTES, La etiologia infecciosa del beriberi (nota preliminar). *Revista Fill. de Med. y Farm.*, 12 décembre 1921, et La pleuresia beriberica. *Los Progresos de la Clínica*, mai 1924 ; El agente etiologico del beriberi. *Los Progresos de la Clínica*, Madrid, juillet-décembre 1926.

du type *B. mesentericus-mycoides* qu'il isole des épanchements pleuraux, dans le liquide céphalo-rachidien et, à l'autopsie, dans les viscères des béribériques, plus spécialement chez les enfants. Ce bacille liquéfie rapidement la gélatine, tue le cobaye en une semaine (hémorragies et infarctus viscéraux, lésions pleurales), produisant chez le macaque une paralysie avec atrophie du train postérieur.

Hugh W. Acton et R. W. Chopra (1) [1925], dans l'Inde anglaise, isolent du riz un microbe sporulé du groupe *B. mesentericus vulgaris*, très voisin, disent-ils (very closely allied), de *B. asthenogenes*. Ce germe donne une



FIG. 9. — Culture de douze heures en bouillon.

véritable maladie du grain pendant les mois humides de la moisson, dans les greniers mal ventilés.

La décortication du riz, en privant l'amande de sa pellicule protectrice, la rend accessible à la pénétration du microbe qui apparaît, au microscope, sur des coupes, dans la substance du grain infecté où il détermine des zones de liquéfaction. Il peut être isolé en culture pure. Il produit, en aérobose une toxine hydrosoluble qui détermine expérimentalement l'œdème caractéristique de l'œdème épidémique et, en anaérobiose, une toxine soluble dans l'alcool qui reproduit les troubles nerveux du béribéri. Entre ces deux formes extrêmes se placent les diverses formes cliniques qui constituent l'aspect si polymorphe du béribéri. Dans les formes aiguës, le microbe sporulé du type *mesentericus vulgaris* est observé en grande abondance dans

(1) Hugh W. Acton and R. W. Chopra, The problem of epidemic dropsy and beriberi. Janvier 1925. Further investigations into the etiology of epidemic dropsy, juillet 1927. *The Indian medical Gazette*, Calcutta.

les selles d'où il peut être isolé et identifié. Cette observation permet d'envisager la contagion d'homme à homme, dans certaines conditions de promiscuité et de contact.

S. Higuchi (1) (1925), au Japon, isole du riz un bacille voisin de *B. subtilis* qui donne par ingestion, chez la poule et le singe, les symptômes du béribéri.

Breaudat comparait son ferment propiono-butyrique au vibrion septique. Hamilton Wright isolait un bacille anaé-

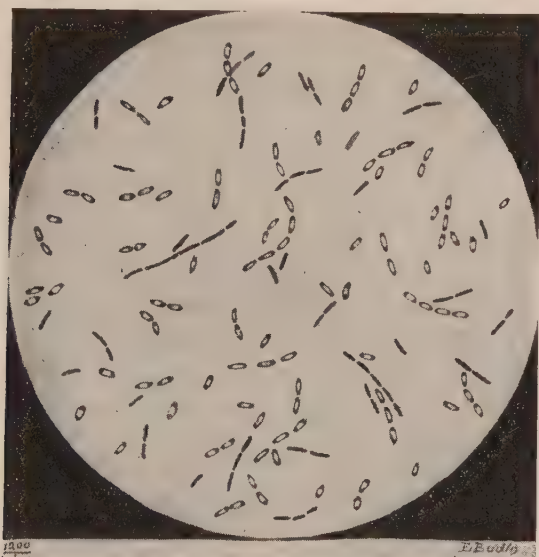


FIG. 10. — Culture de trente-six heures en bouillon, spores.

robie qui devenait, par passages, en milieu de culture, anaérobie facultatif. Hugh W. Acton et R. W. Chopra ont été conduits à se demander s'ils n'expérimenteraient pas sur deux microbes associés, l'un aérobie, l'autre anaérobie, et ils ont conclu qu'il s'agissait bien d'un même germe susceptible de s'adapter à ces deux états.

AÉROBIOSE ET ANAÉROBIOSE.

La même difficulté s'est présentée dans l'étude de *B. asthenogenes*. Il a tout d'abord été décrit comme étant essentiellement

(1) HIGUCHI (Sakaye), On beriberi-like disease of the Chicken and Monkeys by the feedings with a species of *Bacillus subtilis*. *Saikingaku Zasshi*, Japan.

Caractères du microbe.

CARACTÈRES DIFFÉRENTIELS	EN CULTURE AÉROBIE	EN CULTURE ANAÉROBIE
A) Morphologie	Bâtonnet droit, à bouts arrondis, isolés dans les cultures jeunes, fréquemment bout à bout par deux articles à angle aigu. Formes filamenteuses dans les vieilles cultures. Variations de dimensions suivant les milieux.	Mêmes caractères.
Coloration	Prend le Gram. Le Gram-fuchsine est le colorant de choix. Mesure en moyenne de 3 à 5 μ de long sur 0,8 à 1,2 μ de largeur.	Mêmes caractères.
Mobilité	Mobile. Mouvements lents et flexueux. Immobile au début de la culture en bouillon additionné de chlorhydrate de cystéine. Immobile en milieux solides.	Immobiles
Cils	8 à 16 cils peu riches, flexueux, ondulés, de 8 à 10 μ de longueur.	Pas de cils.
Spores	Ovales, très réfringentes, médianes.	Ne sporule pas.
Formes d'involution	Deviennent très rapidement granuleux. Les granulations prennent fortement le Gram. Dans une même chaînette on peut voir les intermédiaires entre le bacille fortement coloré par le Gram, les formes granuleuses et le bacille uniquement coloré par la fuchsine.	Mêmes caractères.
B) Caractère de culture. Milieux ordinaires.	<i>Bouillon</i> . — Trouble uniforme et ondes moirées. Après vingt-quatre heures, formation d'une voile (très friable. Plus tard voile blanc plissé. <i>Gélose inclinée</i> . — Enduit gras, crémeux, gluant, adhérant à la gélose. <i>Gélose en culot</i> . — Culture crémeuse en surface avec voile, remontant sur les parois du tube. Colonies discoïdes, translucides et lenticulaires. <i>Gélose glucosée profonde</i> . — Enduit crémeux, puis voile. Colonies en surface.	Trouble uniforme, et ondes moirées. Pas de voile. Culture très grêle. Culture en profondeur. Colonies lenticulaires. Production de gaz. Dislocation. Culture en profondeur. Colonies lenticulaires dont quelques-unes bi-convexes, opaques et renflées, à bords nets présen-

<p><i>Lait</i>. — Formation de 3 coagés, crémeuse à la surface, liquide de couleur citrine au milieu, visqueuse au fond.</p> <p><i>Albumine d'œuf</i>. — N'est pas attaquée.</p> <p><i>Viande cuite</i>. — Rougit la viande dont le culot baisse rapidement dans le tube.</p> <p>Hématies - Hémolyse.</p>	
<p>Substances hydrocarbonées</p>	<p>Réaction au tournesol des cultures de 4 jours en eau peptonée additionnée des corps suivants, varie avec le degré d'adaptation et les passages en milieux artificiels.</p> <p>a) Glycérine. Pas de virage.</p> <p>Mannite. Pas de virage.</p> <p>b) Arabinose. Pas de virage.</p> <p>Xylose. Pas de virage.</p> <p>c) Glucose. Virage au rouge.</p> <p>Lévulose. Virage au rouge.</p> <p>Galactose. Virage très léger.</p> <p>d) Saccharose. Virage au rouge.</p> <p>Maltose. Virage au rouge.</p> <p>Lactose. Pas de virage ou virage très léger.</p> <p>e) Dextrine. Pas de virage.</p> <p>Amidon soluble. Virage au mauve.</p> <p><i>Pomme de terre</i>. — Enduit humide, puis aspect de sucre glacé, brillant.</p>
<p>Réactions chimiques.</p>	<p>Ne produit pas d'indol.</p> <p>Produit H²S en gélose de plomb.</p>
<p>C) Vitalité</p>	<p>La spore résiste à 100° pendant 15 minutes.</p> <p>Cultive jusqu'à 45°. La culture part de pH = 5,5 à pH = 8,5. Acidité d'arrêt, pH = 4,5. Conservation pendant plusieurs années dans les milieux de culture ordinaires.</p>
	<p>Tantôt même aspect, tantôt attaque brutale avec coagulation en masse, rétraction du caillot et liquide clair.</p> <p>N'est pas attaqués.</p> <p>Mêmes caractères.</p> <p>Hémolyse.</p> <p>Pas de virage.</p> <p>Pas de virage.</p> <p>Pas de virage.</p> <p>Virage au rouge. Gaz.</p> <p>Virage au rouge. Gaz.</p> <p>Virage au rouge. Gaz.</p> <p>Virage au rouge. Gaz.</p> <p>Virage au rouge. Gaz.</p> <p>Virage au rouge. Gaz.</p> <p>Pas de virage.</p> <p>Virage au mauve.</p> <p>Même caractère.</p> <p>Même caractère.</p> <p>Pas de spores. Tué par chauffage à 60 et 65° pendant une demi-heure, par la dessiccation en quelques jours. Culture part de pH = 5,5 à pH = 8,5. Acidité d'arrêt : pH = 4,5. Se conserve plusieurs années en bouillie de viande non additionnée de chlorure de sodium. Meurt très rapidement dans les milieux de culture ordinaires.</p>

aérobie : après plusieurs passages sur gélose inclinée, l'ensemencement ne donnait, en culot de gélose Veillon, qu'une culture en surface et ne produisait aucune culture dans les milieux utilisés pour les microbes anaérobies.

L'observation de son adaptation à l'anaérobiose chez le porcelet expérimentalement infecté, et de son isolement, à des degrés divers d'adaptation à l'anaérobiose, chez l'homme, ont



FIG. 11. — Cils.

conduit à reproduire cette transformation, au laboratoire, dans les milieux artificiels.

Technique. — Les spores d'une culture desséchée sur gélose inclinée sont diluées dans 25 cent. cubes de bouillon de veau (1) ajusté au $pH = 6,2$ additionné de chlorhydrate de cystéine (0 gr. 4 p. 1.000). Après un séjour de

(1) Les milieux utilisés pour l'adaptation à l'anaérobiose seront les suivants :

1° Bouillon préparé avec une macération de viande de veau de dix-huit heures à la glacière (0° à 2° environ), 10 p. 1.000 de peptone pancréatique, 5 p. 1.000 de chlorure de sodium.

2° Gélose en culot, glucosée à 10 p. 1.000 au moment de l'ensemencement. Même macération de viande de veau, peptone pancréatique, 10 p. 1.000, chlorure de sodium, 5 p. 1.000, ajustée au $pH = 8,2$. Gélose 8 p. 1.000. pH final = 7,5.

3° Gélose-gélatine. Gélose précédente mélangée à parties égales avec de

vingt à quarante heures à l'étuve à 37°, la culture obtenue est ensemencée. Tandis que, après le même temps, un tube témoin de bouillon de veau ($pH = 6,2$) présente un trouble opaque, un voile de surface et des microbes mobiles, la culture dans le même bouillon additionné de chlorhydrate de cystéine est caractérisé, jusqu'à la quarantième heure environ, par des ondes moirées légères, sans voile de surface et par des germes immobiles.

I. — Un centimètre cube de cette culture est ensemencé dans chacun des tubes d'une série de six tubes de gélose gélatine et de gélose glucosée au moment de l'ensemencement. En vingt-quatre heures, le microbe cultive à la surface du culot. Entre deux et six jours, un semis de colonies envahit la gélose sur toute la hauteur. Quelques-unes d'entre elles prennent l'aspect d'un disque translucide, d'autres de lentilles plus ou moins épaisses. La colonie la mieux développée est prélevée par le fond du tube sectionné et ensemencée en gélose glucosée au moment de l'ensemencement.

Après deux passages dans ce même milieu, l'ensemencement est effectué en gélose glucosée nitrée (4 passages environ), puis en gélose Veillon proprement dite. Le microbe, à l'origine aérobie strict en apparence, a pris les caractères des germes dits aérobies facultatifs.

II. — Si la culture primitive en bouillon acide $pH = 6,2$, additionné de chlorhydrate de cystéine est ensemencée dans de nombreux culots de gélose Veillon (24 au moins), le microbe cultive en surface dans les premières heures. Ces tubes sont observés pendant un mois. Après dix à quinze jours, parfois davantage, on voit apparaître dans certains d'entre eux (1 sur 19 en moyenne), tantôt une ou plusieurs colonies lenticulaires biconvexes, tantôt une bulle de gaz dont le point de départ est souvent diffus. Aux premiers repiquages, on obtient une culture en profondeur et en surface. Après cinq ou six passages, les colonies lenticulaires sont opaques et renflées, à bords nets et présentent de petites protubérances le plus souvent médianes, type des colonies de *B. perfringens*.

Du très grand nombre de microbes et de spores contenus dans la culture primitive en bouillon, quelques-uns seulement ont poussé dans la profondeur de la gélose.

III. — Ce phénomène étant constaté dans les milieux usuels transparents, on peut accentuer rapidement les propriétés fermentatives du microbe en le cultivant en tubes scellés de bouillie de viande, glucosée à 5 p. 1.000 non additionnée de chlorure de sodium et dans lesquels on introduit de l'acide carbonique après avoir fait le vide.

Ce même milieu, sans addition de glucose, conserve le germe vivant pendant plusieurs années.

PRODUITS FORMÉS DANS LES DIVERS MILIEUX DE CULTURE.

En hémoculture bouillon-sang au lit du malade, il hémolyse les globules rouges. L'opacité du mélange disparaît, le milieu est clarifié, d'un rouge

la gélatine à 12 p. 100. Glucosée à 10 p. 1.000 au moment de l'ensemencement.

4° Gélose en culot glucosée. Même composition qu'au numéro 2, additionnée de glucose à 10 p. 1.000 et de nitrate de potasse à 0,5 p. 1.000 avant le dernier passage à l'autoclave à 110°.

5° Gélose Veillon. Formule classique.

Au moment de l'ensemencement, ajouter à tous ces milieux de l'extrait globulaire (Legroux) : 10 gouttes pour 10 cent. cubes.

pâle et ne se trouble plus par agitation. Après deux ou trois jours, le milieu revêt un aspect brunâtre et il se forme un dépôt de même teinte.

L'étude de ce germe étant orientée dans le sens des fermentations alimentaires, en Cochinchine, l'analyse chimique a porté sur les altérations qu'il produit en culture dans les principaux aliments.

Riz poli (privé de ses enveloppes). Le riz utilisé a la composition suivante : eau, 12 p. 100; matières azotées totales, 8,8; hydrates de carbone, 78,0; matières grasses, 0,4; cendres, 0,6.

50 grammes de riz dans un ballon contenant 500 grammes d'eau sont chauffés à l'autoclave à 120° pendant vingt minutes et ensemencés. La culture s'arrête lorsque l'acidité est de 1 p. 1.000. Le pH initial de 7 est passé à 5,8. Pour une acidité libre de 0,85, l'acidité fixe est de 0,14, l'acidité volatile est presque exclusivement propionique, avec des traces d'acide acétique et butyrique. Présence de sucre et d'alcool.

Son de riz. — Le son utilisé est réduit en poudre grossière. Il présente la composition suivante : eau : 20,2 p. 100; matières azotées totales : 13,1; hydrates de carbone : 46,9; matières grasses : 12,2; cendres : 7,6. Les cendres renferment p. 100 : silice en SO^2 : 26,05 p. 100; acide phosphorique : 7,9; alumine + fer ($\text{Al}^2\text{O}^3 + \text{Fe}^2\text{O}^3$) = 15,8; manganèse = 0,15; métaux alcalins (Na^2O et surtout K^2O) = 50,00; chaux, magnésie, sulfates et chlorures : traces; 50 grammes de son dans 500 grammes d'eau sont chauffés à 120° pendant vingt minutes et ensemencés. Après cinq jours de culture l'acidité libre est de 2,7 dont 2,4 d'acidité fixe due à des acides-alcools et à l'acide lactique. L'acidité volatile, très faible (0,3) est acétique. Les matières grasses, la cellulose sont intactes. Les matières albuminoïdes sont hydrolysées, faiblement attaquées. Pas de sucres réducteurs.

Matières protéiques. — L'action du microbe est différente suivant que la culture est aérobie ou anaérobie.

1° *Viande de bœuf et de poisson*. — 150 grammes de viande hachée sont chauffés à 120° dans 500 grammes d'eau pendant vingt minutes et ensemencés. En culture aérobie, la digestion est d'allure trypsique. Présence d'albumoses, de peptone et de tryptophane et enfin d'ammoniaque. La fermentation produit des acides volatils où l'acide propionique domine sous forme de propionate d'ammoniaque.

En culture anaérobie, la digestion est trypsique et ne dépasse pas le stade tryptophane. Le stade ammoniacal n'est pas atteint. L'acidité persiste, surtout acétique.

L'action du microbe sur la chair de poisson frais et sur le poisson sec salé est absolument comparable à celle qu'il exerce sur la viande de bœuf.

2° *Lait*. — Avec des souches de microbes entraînés par passages en lait, l'action est brutale et rapidement arrêtée par la production d'une acidité traduite par $\text{pH} = 4,5$. Sur une acidité libre de 1,7, l'acidité volatile est de 1,2 due aux acides acétique, propionique et butyrique. Le lait se sépare en 3 couches : la première, en surface, est constituée par le beurre qui n'est pas attaqué; la couche médiane, liquide, opalescente, est une solution d'albumine digérée; la couche inférieure est formée par la caséine. Si la dilution du lait est très étendue, la lactose et la caséine disparaissent.

3° *Oeuf*. — Blanc d'œuf. Mélangé à l'eau physiologique, le blanc d'œuf est très faiblement attaqué. Après quinze jours de culture, le dosage de l'azote f omol donne 0,085 p. 1.000. Faibles traces de peptone. Pas de tryptophane. L'acidité du milieu est de 0,015 p. 1.000.

Jaune d'œuf. Un jaune d'œuf pesant 16 gr. 50, recueilli aseptiquement, est

émulsionné dans 100 grammes d'eau salée à 5 p. 1.000. L'émulsion, très homogène à l'origine, se divise, après cinq jours de culture, en 3 couches : l'une supérieure, lipoidique, avec entraînement d'un peu d'albumine; une deuxième couche, opalescente, liquide, solution d'albumine digérée; une troisième, adhérente au vase, blanche, protéique. L'acidité libre totale étant de 0,72 p. 100, l'acidité volatile est de 0,40, constituée par de l'acide acétique avec des traces d'homologues supérieurs et inférieurs.

On constate la présence de peptone et l'absence d'acides aminés. Le microbe attaque faiblement les lécithines et énergiquement les phosphoprotéides.

LA TOXINE.

B. asthenogenes produit une toxine soluble. Elle est détruite par un chauffage d'une demi-heure à 70°-75°. Soluble dans l'eau, elle est précipitée par le sulfate d'ammoniaque et l'alcool absolu. Injectée au cheval, elle provoque la formation d'une antitoxine qui neutralise son action.

Mode de préparation. — 1° Un ballon contenant 200 grammes de bouillon glucosé à 2 p. 1.000 est largementensemencé avec une souche anaérobie, et scellé sous le vide après passage d'un courant d'acide carbonique. Après douze heures à l'étuve à 37° la toxine présente son maximum d'activité. Elle disparaît entre douze et vingt-quatre heures.

2° Ce principe étant acquis, il était intéressant de rechercher dans quelle condition la toxine apparaît dans un milieu alimentaire.

Stériliser à 120° 150 grammes de viande de bœuf hachée et 500 grammes d'eau physiologique, dans un flacon à vide. Ajouter 50 cent. cubes de lait stérilisé à 110°, au moment de l'ensemencement 10 cent. cubes d'une culture anaérobie de *B. asthenogenes* en viande de bœuf. Faire le vide et remplacer l'air aspiré par de l'acide carbonique. Après dix à douze heures à l'étuve à 37°, filtrer sur bougie Chamberland F.

Filtrat : La toxine apparaît vers la cinquième heure, acquiert sa concentration maxima entre dix et douze heures et disparaît progressivement à partir de la douzième heure. Le filtrat tue le lapin de 1.500 à 1.800 grammes à la dose de 1 cent. cube par injection intraveineuse et à la dose de 3 à 5 cent. cubes par inoculation sous-cutanée.

Concentration de la toxine. — En ajoutant à 1 volume de toxine filtrée 10 volumes d'alcool absolu, on obtient un précipité floconneux, lequel, après centrifugation, est desséché dans le vide jusqu'à consistance d'extrait sec

et pulvérisé au mortier d'agate. 1 gramme de cette poudre est dilué dans 5 cent. cubes d'eau distillée, on fait le vide et on conserve le flacon scellé à la glacière. Après quatre jours, 3 cent. cubes de liquide surnagent au dessus de la pâte blanchâtre qui s'est déposée. La dose mortelle de ce liquide pour le lapin est de $1/20$ de centimètre cube par voie intraveineuse. L'eau distillée ne peut dissoudre que 20 doses mortelles au centimètre cube. On peut reprendre 3 fois de suite la même quantité de poudre et extraire ainsi 9 cent. cubes de toxine liquide, dont la dose mortelle reste constante à $1/20$ de centimètre cube, soit au minimum 180 doses mortelles pour le lapin pour 1 gramme de poudre sèche.

Conservation de la toxine. — Cette poudre se conserve bien, dans le vide, à la glacière. Mais il est plus commode de diluer la poudre dans un mélange de 2 gr. 50 d'eau distillée et de 2 gr. 50 de glycérine (procédé de M. Nicolle). La dose mortelle pour le lapin est de $2/10$ de centimètre cube. On peut reprendre 3 fois la même poudre dans l'eau distillée et extraire 9 cent. cubes de toxine glycinée, représentant 45 doses mortelles pour 1 gramme de poudre. Conservée dans le vide, à la glacière, en présence d'un excès de poudre, cette toxine concentrée se conserve très longtemps. On dilue au moment de l'emploi $2/10$ de centimètre cube du mélange dans $8/10$ de centimètre cube d'eau physiologique.

EFFETS DE LA TOXINE SUR LE LAPIN. — 1° *Injection intraveineuse.*
— Etude anatomo-clinique. Dose mortelle : 1 cent. cube de filtrat. Mort en deux à trois heures. Peu après l'injection, l'animal manifeste du malaise, cesse de manger, mais conserve sa mobilité. Une demi-heure avant la mort, poil piqué, inertie, hébétude, polypnée, émission d'urine sanglante, pas de diarrhée. Apparition des phénomènes paralytiques affectant les muscles adducteurs du train antérieur : l'animal évite de marcher. Si on l'y oblige, une des pattes se dérobe en glissant en dehors, ou les deux pattes s'écartent en glissant, lentement, à angle droit sur le sol. L'animal rétablit son équilibre en faisant effort de tous ses muscles, mais les pattes antérieures glissent à nouveau. La tête a une attitude normale ou est ramenée en arrière comme pour faciliter la respiration. La paralysie cervicale n'accompagne pas la diplégie brachiale, différence frappante avec l'effet de la toxine dysentérique. Enfin, l'animal devient mou, s'étend et meurt après quelques soubresauts.

A l'autopsie : sérosité dans le péricarde. Cœur droit dilaté et gorgé de sang, dont la coagulation est retardée. Poumon truffé de quelques placards congestifs. Sérosité sanglante dans le péritoine. Congestion très accusée des reins, moindre des capsules surrénales, du foie et de la rate. Vessie distendue par une urine sanglante. Cæcum normal. Matières dures dans le

côlon et le rectum. Quelques anses de jéjunum et de l'iléon sont congestionnées. Duodénum hémorragique, teinte hortensia. Estomac : 3 cas peuvent se présenter : 1° congestion intense de la muqueuse, rouge vif ou rouge sombre, l'épithélium se détache par placards ; 2° perforation au niveau de la grande courbure dont la paroi semble digérée ; 3° tous les intermédiaires, en passant par la congestion, l'amincissement progressif de la paroi devenue vitreuse, transparente, jusqu'à la perforation. Ces lésions si profondes sont réalisées deux à trois heures après l'injection.

Si l'animal ne meurt pas dans les deux ou trois heures, il peut émettre des urines sanglantes et reprendre aussitôt son aspect normal, en conservant parfois les paralysies qui ont apparu aussitôt après l'injection, sans aucun accident ultérieur.

2° *Injection sous-cutanée.* — Dans les cas mortels, à la dose de 3 à 5 cent. cubes, en douze à vingt-quatre heures, mêmes lésions, atténuées, que dans le cas précédent. Dans les cas non mortels, apparition après vingt-quatre heures d'un œdème mou, volumineux, avec tache violette ; après quarante-huit à soixante-douze heures, d'une teinte brunâtre avec suintement ; dans les jours suivants d'une escarre qui s'élimine en quinze à vingt jours.

3° *Injection intrapéritonéale.* — Mode mineur de l'injection intraveineuse.

4° *Injection intracérébrale.* — Mort en quelques heures avec symptômes nerveux, sans lésions gastro-intestinales.

5° *Injection intraveineuse de doses subléthales quotidiennes.* — En huit à quinze jours, apparition de paralysies des quatre membres avec atrophie musculaire et troubles trophiques (chute des poils, peau luisante et amincie).

En résumé, cette toxine agit brutalement et sans incubation et produit une escarre humide de la peau. Elle s'élimine surtout à travers l'estomac, l'intestin grêle et le rein, en provoquant de graves lésions. Elle présente une affinité précise pour certains éléments nerveux. Si l'organisme animal ne succombe pas brusquement, il se défend bien par une élimination rapide et totale et par la résistance naturelle du système nerveux qui cède, cependant, à l'imprégnation continue par des doses subléthales.

Les effets de la toxine sont les mêmes chez le porcelet et accidentellement, au cours de l'immunisation, chez le cheval, avec cette restriction que les lésions de l'estomac n'arrivent pas, pour ces deux animaux, jusqu'à la perforation de la paroi.

POUVOIR PATHOGÈNE.

Inoculé par injection sous-cutanée ou intramusculaire soit aérobie, au sortir de l'organisme, soit anaérobie même après de nombreux passages en milieux artificiels, *B. asthenogenes* donne chez l'homme et chez tous les animaux une lésion locale caractéristique. Elle consiste en un gonflement de la région inoculée accompagné d'œdème, de rougeur et de chaleur. Cette inflammation varie d'étendue selon la virulence du germe. A la paroi abdominale, elle peut rester limitée ou s'étendre en large placard. A la section de la lésion on constate qu'il s'est formé un œdème gélatiniforme sanguinolent d'où s'écoule une sérosité abondante, riche en germes; jamais de réaction ganglionnaire, ni de production de pus. L'infection peut rester localisée ou se généraliser. La souris succombe en dix-huit heures à la dose de 1/10 à 1/40 de centimètre cube, avec les germes utilisés au sortir de l'organisme.

L'injection intraveineuse chez le lapin entraîne dans les mêmes conditions une élévation thermique à 41°-42° suivie d'une défervescence brusque qui peut être suivie d'une nouvelle période fébrile de quatre à cinq jours. L'animal peut guérir ou succomber entre un et six jours. Dans ce dernier cas, le germe infectieux passe dans l'urine moins de vingt-quatre heures après l'inoculation et jusqu'à la mort.

L'injection intrapéritonéale chez tous les animaux est, le plus souvent, le point de départ d'une généralisation rapide.

Mais tout l'intérêt de l'action pathogène de *B. asthenogenes* se trouve dans l'évolution de la maladie toxi-infectieuse gastro-intestinale étudiée au chapitre précédent.

..

En somme, *B. asthenogenes* réalise dans la nature cette adaptation simultanée à l'anaérobiose et au pouvoir toxique et

pathogène d'un microbe aérobie et saprophyte que H. Vincent (1) avait obtenue très difficilement au laboratoire, en 1898, avec des germes du même groupe, *B. mesentericus* et *B. megatherium* par passages dans des sacs de collodion intrapéritonéaux.

V. — Conclusions.

Les résultats contradictoires des recherches sur l'étiologie du béribéri proviennent de deux causes principales : 1° confusion avec le béribéri d'états pathologiques qui le rappellent par certains de leurs symptômes ; 2° point de départ de la recherche au cours de phases différentes de l'évolution de la maladie.

C'est la forme aiguë qui réalise le véritable béribéri. Elle exprime dans son développement complet l'importance relative et la succession de tous les symptômes. Au point de vue épidémiologique, clinique et anatomo-pathologique, elle a les caractères d'une maladie toxi-infectieuse. Le début de son évolution peut seul servir de base à des recherches étiologiques. Les lésions histologiques vraiment typiques doivent être observées sur les malades morts en crise aiguë cardio-pulmonaire. Considéré sous cette forme, le béribéri constitue une entité morbide bien définie, caractérisée par des lésions viscérales et des troubles consécutifs d'ordre toxique, principalement cardiaques, rénaux et gastro-duodénaux. Par ces lésions, par l'évolution du processus pathologique, envisagé dans son ensemble et non dans une de ses phases fragmentaires, il se différencie de l'avitaminose B, de l'ankylostomiase, des œdèmes, des polynévrites qui sont observés dans les pays où il est endémique.

La phase de la maladie marquée par l'évolution des troubles sensitivo-moteurs vers la paralysie avec amyotrophie ne constitue pas le béribéri proprement dit. Elle répond, comme l'avait montré Hamilton Wright, aux séquelles d'un état toxi-infectieux primitif.

(1) H. VINCENT, Sur les aptitudes pathogènes des microbes saprophytes. Ces *Annales*, 1898.

*
* *

Les conclusions de toutes les recherches microbiologiques, depuis cinquante ans, ont établi que le béribéri ne résulte pas de l'envahissement de l'organisme par un microbe spécifique. Les phénomènes toxi-infectieux ne se développent que sur un terrain préparé par des conditions alimentaires spéciales, dues à un régime mal équilibré, dans lequel les hydrates de carbone sont en excès et les autres éléments insuffisants. *L'existence d'un facteur alimentaire est donc définitivement acquise.*

*
* *

Les lésions histologiques du béribéri sont, donc, d'ordre toxique. La toxine nécessaire à la production de telles lésions n'est pas apportée par l'alimentation elle-même. Elle se forme dans le tube digestif. Provient-elle du trouble apporté, par une alimentation mal équilibrée, au métabolisme des hydrates de carbone ou de toute autre substance? Le mécanisme de ce phénomène n'a pas été démontré. Les faits exposés dans ce mémoire permettent d'envisager une autre origine : la production d'une toxine par un microbe saprophyte, inoffensif dans les conditions normales de la digestion, capable de se développer en anaérobiose dans le contenu alimentaire, et de produire une toxine qui diffuse et qui se fixe lorsque l'organisme devient réceptif par un état de moindre résistance préalable.

Cette pathogénie est mise en lumière par la maladie expérimentale du porcelet, résultat de l'ingestion de *B. asthenogenes*, ferment simple protéolytique de la putréfaction alimentaire, dans des conditions déterminées du milieu gastro-intestinal. Isolé parfois au cours d'un état gastro-intestinal fébrile des Asiatiques, mangeurs de riz, il constitue l'élément dominant de la flore intestinale à la période initiale, le plus souvent méconnue, de la maladie. La démonstration de son mode d'action dans le béribéri résulte de la similitude des symptômes, de l'anatomie et de la physiologie pathologique de la maladie de l'homme et du porcelet.

Ce germe est en quelque sorte extérieur à l'organisme dans la masse du bol alimentaire. Il peut passer accidentellement dans la circulation générale et dans les viscères, d'où il est rapidement éliminé. Par suite, les réactions sérologiques donnent des résultats inconstants.

Seule l'expérimentation pouvait montrer par quel mécanisme l'excès d'hydrate de carbone est la cause première de l'infection, comment il favorise l'adaptation et la culture du microbe, comment il modifie le chimisme stomacal par la fermentation du bol alimentaire et prépare le terrain à l'action de la toxine. Cette toxine, filtrée, reproduit les lésions histologiques de la maladie expérimentale. Il s'agit donc bien d'une toxi-infection.

*
* *

Le développement du microbe dans le tube digestif provoque des troubles très variables dans leur nature et leur gravité. Ils peuvent se limiter à l'embarras gastrique dû à la fermentation initiale du bol alimentaire dans l'estomac, si les fonctions digestives sont rapidement rétablies par le jeu des défenses naturelles de l'organisme ou les moyens thérapeutiques. L'absorption de la toxine peut provoquer une intoxication légère, état fruste, très instable qui évolue vers la guérison rapide ou l'aggravation subite. Dans ce dernier cas, des alternatives diverses éloignent les séquelles nerveuses d'ordre toxique, plus tardives, de leur cause première passée inaperçue. L'imprégnation brutale et profonde donne naissance, au contraire, à une forme aiguë mortelle ou suivie de troubles sensitivo-moteurs de longue durée, parfois incurables. Le béribéri est une maladie à rechutes, qui peuvent se produire dans un délai très court après la première atteinte ou à de longs intervalles. Il n'existe pas d'immunité protectrice.

*
* *

D'autres microbes saprophytes seraient-ils capables de produire, dans le même milieu gastro-intestinal favorable, les mêmes effets toxiques et de donner naissance au béribéri? Cette hypothèse doit être envisagée dans les régions du globe où cette

affection existe à l'état endémique. Il conviendrait de comparer entre eux, avec une technique uniforme, les bacilles du même groupe que *B. asthenogenes*, isolés par Hamilton Wright, Lebreto, J. E. Montes, Hugh W. Acton et R. W. Chopra, S. Higuéchi, et de reprendre l'étude des propriétés fermentatives et toxigènes des nombreuses variétés décrites dans les espèces *B. mesenteriens*, *B. mycoïdes*, *B. megatherium*, etc... si difficiles à différencier nettement les uns des autres.

* *

Le facteur toxique et le facteur alimentaire sont étroitement associés. L'assimilation du bérubéri à l'avitaminose par absence totale de vitamine B ne saurait être maintenue.

R. Mc Carrison a démontré expérimentalement : 1° qu'un régime caractérisé par une insuffisance de 20 à 50 p. 100 de vitamine B au-dessous du minimum indispensable au métabolisme normal des hydrates de carbone est capable de produire, à la fois, le bérubéri humain et le véritable bérubéri expérimental ; 2° que la cause de la maladie n'est pas d'ordre négatif par insuffisance de la vitamine B, mais bien d'ordre positif par intervention d'un facteur toxique. Ce dernier résulterait, pour le même auteur, du trouble apporté au métabolisme des hydrates de carbone par l'insuffisance de vitamine B.

Le rôle de *B. asthenogenes*, microbe saprophyte, ferment alimentaire, devenant toxigène en anaérobiose, dans les conditions précises qui viennent d'être exposées, satisfait à cette intervention d'un facteur toxique, au cours des phénomènes digestifs.

* *

En résumé, le bérubéri apparaît comme une toxi-infection, sous la dépendance de trois causes essentielles étroitement solidaires :

- 1° *Le microbe toxigène ;*
- 2° *Un milieu gastro-intestinal favorisant son action ;*
- 3° *Un état de moindre résistance organique résultant du régime alimentaire.*

Si l'un de ces trois facteurs manque, bien que les deux autres existent, le bérubéri ne se déclare pas.

BIBLIOGRAPHIE DES RECHERCHES SUR LE BÉRIBÉRI
PUBLIÉES PAR L'INSTITUT PASTEUR DE SAIGON (1920-1930).

1. BERNARD (P.-Noël), Sur une fièvre de cause inconnue observée en Cochinchine. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, **13**, 1920, p. 404.
2. BERNARD (P.-Noël), Sur un microbe pathogène isolé au cours d'une fièvre de cause inconnue en Cochinchine. *Ces Annales*, **25**, 1921, p. 450.
3. BERNARD (P.-Noël), Sur l'action pathogène de *B. asthenogenes*, isolé au cours d'une fièvre de cause inconnue, observée en Cochinchine. *Bull. Soc. Path. exot.*, **15**, 1922, p. 527.
4. BERNARD (P.-Noël), Recherches sur le béribéri (Congrès de Médecine tropicale d'Extrême-Orient, Singapore, 1923). *Revue d'Hygiène*, **46**, 1924, p. 429.
5. BERNARD (P.-Noël), Diagnostic bactériologique de *B. asthenogenes*. *C. R. Soc. de Biol.*, **91**, 1924, p. 1197.
6. BERNARD (P.-Noël), La toxine de *B. asthenogenes*. *C. R. Soc. de Biol.*, **91**, 1924, p. 1199.
7. BERNARD (P.-Noël), Action pathogène de *B. asthenogenes*. *C. R. Soc. de Biol.*, **91**, 1924, p. 1201.
8. BERNARD (P.-Noël), Réaction de déviation du complément dans le béribéri. *C. R. Soc. de Biol.*, 1925.
9. BERNARD (P.-Noël), Avitaminose et infection dans la maladie expérimentale du porcelet, due à *B. asthenogenes*. *Bull. Soc. Path. exot.*, **18**, 1925 p. 65.
10. BERNARD (P.-Noël), Réaction de déviation du complément dans le béribéri humain. *Bull. Soc. Path. exot.*, **19**, 1926, p. 575.
11. BERNARD (P.-Noël), Sur l'étiologie et la prophylaxie du béribéri. *Les grandes endémies tropicales*, Vigot, 1930.
12. BERNARD (P.-Noël) et GUILLERM (J.), Action de *B. asthenogenes* sur les aliments. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, **43**, 1923, p. 744.
13. BERNARD (P.-Noël) et GUILLERM (J.), Action de *B. asthenogenes* sur les corps phosphorés organiques. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1924, p. 153.
14. BERNARD (P.-Noël) et GUILLERM (J.), Fermentation du contenu stomacal dans le béribéri humain et dans la maladie expérimentale due à *B. asthenogenes* sur le porcelet. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, **17**, 1924, p. 382.
15. BERNARD (P.-Noël) et BABLET (J.), Lésions histologiques des organes dans le béribéri humain. *C. R. Soc. de Biol.*, **92**, 1925, p. 600.
16. BERNARD (P.-Noël) et BABLET (J.), Lésions histologiques des organes dans le béribéri infectieux expérimental dû à *B. asthenogenes*. *C. R. Soc. de Biol.*, **92**, 1925, p. 668.
17. BERNARD (P.-Noël) et BABLET (J.), Le cœur dans le béribéri. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, **20**, 1927, p. 131.
18. BERNARD (P.-Noël) et LAMBERT (André), Rapport sur le béribéri (Congrès de Médecine tropicale d'Extrême-Orient, Tokio, 1925).
19. BERNARD (P.-Noël), PONS (R.) et LALUNG-BONNAIRE, Les œdèmes dans le béribéri. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, **20**, 1927, p. 30.
20. BERNARD (P.-Noël), BABLET (J.) et GUILLERM (J.), Le rein et les fonctions rénales dans le béribéri. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, **20**, 1927, p. 39.

21. BABLET (J.) et GUILLERM (J.), Les troubles du métabolisme de l'Az et du Cl. dans le béribéri sec. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1925, p. 735.
22. BABLET (J.) et GUILLERM (J.), Les troubles du métabolisme de l'Az et du Cl. dans le béribéri humide. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1925, p. 739.
23. BABLET (J.), GUILLERM (J.) et LEBREUX, L'excrétion urique et l'uricémie chez l'Annamite normal et béribérique. *Bull. Soc. méd. Chir. Indochine*, 1925, p. 467.
24. BABLET (J.), GUÉRIN (F.), LALUNG-BONNAIRE et PONS, Etude radioscopique du cœur dans le béribéri. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 20, 1926, p. 131.
25. PONS (R.) et LALUNG-BONNAIRE, Circulation et respiration dans le béribéri. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 20, 1927, p. 132.
26. PONS (R.) et BORREL (E.), Recherches sur l'étiologie du béribéri au cours d'une épidémie survenue sur une plantation en Cochinchine (juillet-décembre 1925). *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 19, 1926, p. 620.
27. MORIN (H.-G.-S.), ADVIER (M.) et MARINOT, Note préliminaire sur les poly-névrites observées à l'hôpital indigène de Cholon (janvier-août 1926). *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 20, 1927, p. 33.
28. MORIN (H.-G.-S.), Syphilis nerveuse et béribéri en Cochinchine. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 20, 1927, p. 116.
29. GUILLERM (J.), Les troubles du métabolisme dans le béribéri. *Bull. Soc. Pathol. exot.*, 22, 1929, p. 970.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV.

FIG. 1. — Estomac d'homme béribérique. Béribéri aigu. Aspect macroscopique de la gastro-duodénite. — A, Œsophage. B, Duodénum. Réduction 3/1.

FIG. 2. — Estomac de porclet dans la maladie expérimentale. Aspect macroscopique de la gastro-duodénite dans le béribéri infectieux expérimental. — B, Duodénum. Réduction 2/1.

ERRATUM

Dans le mémoire de MM. Gab. BERTRAND et P. SERBESCU, publié dans le numéro d'octobre de ces *Annales*, supprimer le premier paragraphe après le tableau de la page 454.

Le Gérant : G. MASSON.

Fig. I

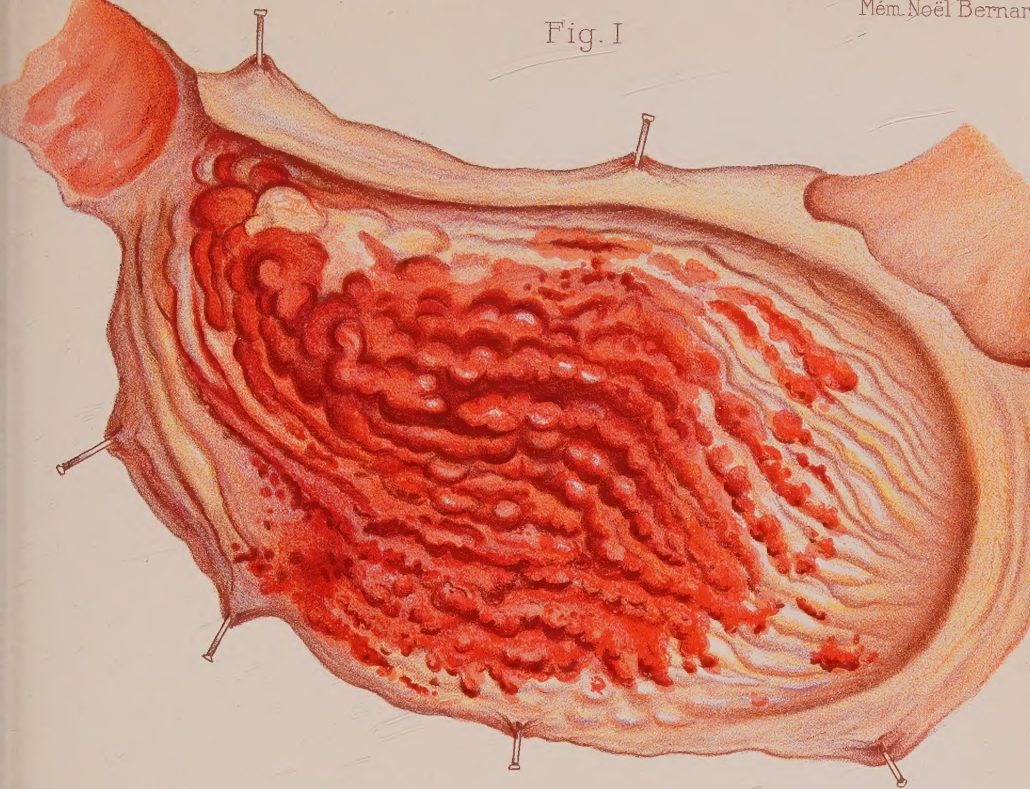
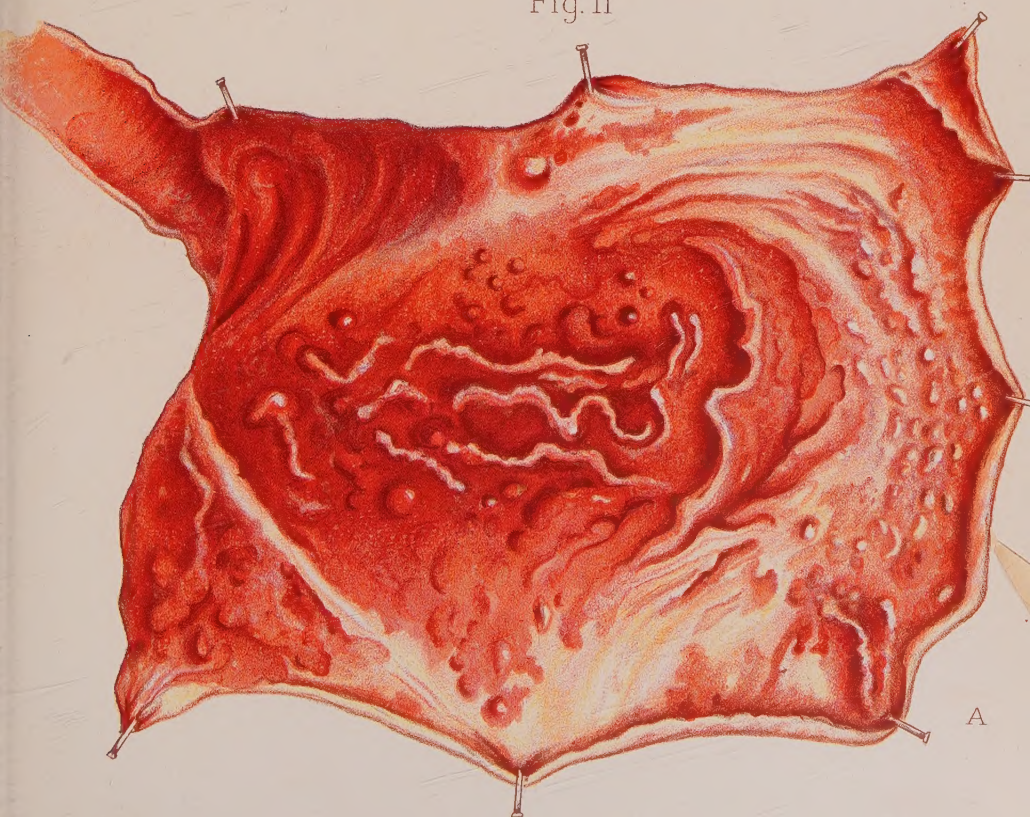


Fig. II



A

Fig. I - Estomac d'homme bérubérique

Fig. II - Estomac d'homme bérubérique, vu de l'intérieur

